

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II*
Direktor: Prof. Dr. med L. Maier
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*EVALUATION DER GRÖÖE DES LINKEN VORHOFES: POSITIVE PRÄDIKTOREN FÜR
EINE LINKSATRIALE VOLUMENREDUKTION NACH PULMONALVENENISOLATION
MIT PULMONALVENENISOLATIONSKATHETER BEI PATIENTEN MIT
VORHOFFFLIMMERN*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Eglmeier

JAHR 2016

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
Direktor: Prof. Dr.med. L. Maier
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EVALUATION DER GRÖÖE DES LINKEN VORHOFES: POSITIVE PRÄDIKTOREN FÜR
EINE LINKSATRIALE VOLUMENREDUKTION NACH PULMONALVENENISOLATION
MIT PULMONALVENENISOLATIONSKATHETER BEI PATIENTEN MIT
VORHOFFLIMMERN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Eglmeier

JAHR 2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: *PD Dr. Sabine Fredersdorf-Hahn*

2. Berichterstatter: *Prof. Dr. Okka Hamer*

Tag der mündlichen Prüfung: 01.06.2016

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	1
1.1 Überblick	1
1.2 Vorhofflimmern	2
1.2.1 Definition und Symptomatik	2
1.2.2 Klassifikation	3
1.2.3 Epidemiologie	3
1.2.3.1 Inzidenz und Prävalenz	3
1.2.3.2 Risikofaktoren für Entwicklung von VHF	4
1.2.3.3 Morbidität und Mortalität	5
1.2.4 Pathophysiologie	5
1.2.4.1 Vorhofflimmermodelle	5
1.2.5 Atriales Remodeling	8
1.2.5.1 Elektrisches Remodeling	8
1.2.5.2 Kontraktiler Remodeling	9
1.2.5.3 Strukturelles Remodeling	10
1.2.6 Bedeutung der Pulmonalvenen	13
1.2.7 Therapie	14
1.2.7.1 Konservative Therapie	14
1.2.7.1.1 Frequenzkontrolle	14
1.2.7.1.2 Rhythmuskontrolle	14
1.2.7.1.3 Antikoagulation	15
1.2.7.2 Chirurgische Therapie	18
1.2.7.3 Katheterinterventionelle Therapie	18
<u>2. Methodik</u>	20
2.1 Studienpopulation	20
2.2 Untersuchungsablauf	21
2.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)	21
2.2.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE)	21
2.3 Kardiale Bildgebung	22
2.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)	22
2.3.2 Computertomographie (CT)	23

2.4 Messung des linksatrialen Diameters (LAD) und des linksatrialen Volumens (LAV).	23
2.5 Pulmonalvenenisolation mit PVAC	24
2.6 Follow-Up	25
2.7 Erhebung der Daten.....	26
2.8 Statistische Analyse.....	27
 <u>3. Ergebnisse</u>	 28
3.1 Patientenpopulation	28
3.2 Messungen des linksatrialen Diameters (LAD), der linksatrialen Fläche (LAA) und des linksatrialen Volumens (LAV)	31
3.3 Vergleich der LA-Größen- Messungen zwischen Kardio-MRT/CT und Echokardiographie prä und post Ablation	34
3.4 Reverses Remodeling des linken Vorhofs	34
3.4.1 Vergleich der prä- u. postprozeduralen LA-Volumina	34
3.4.2 Prädiktoren für eine linksatriale Volumenveränderung nach PVI	44
3.5 Zusammenhang PVI Erfolg und Reverses linksatriales Remodeling	48
3.6 Zusammenhang arterielle Hypertonie/ lone AF und Reverses linksatriales Remodeling	48
3.7 Zusammenhang zwischen Dauer von VHF vor der Ablationsprozedur und Reverses linksatriales Remodeling	49
 <u>4. Diskussion</u>	 50
4.1 LA-Größen-Parameter und PVI-Erfolg	50
4.2 Unterschiede des Reversen LA-Remodeling bei Patienten mit erfolgreich wiederhergestellten Sinusrhythmus und Patienten mit VHF- Rezidiven.....	53
4.3 Unterschiede des Reversen LA-Remodeling bei Patienten mit primärem VHF und Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen (Hypertonus, KHK, LVH)	55
4.4 LA-Volumen prä Ablation – ein positiver Prädiktor für eine LAVR nach PVI	56
4.5 Einfluss der Dauer des VHF vor PVI auf Reverses Remodeling	57
4.6 Klinische Auswirkungen	57
4.7 Limitationen der eigenen Arbeit	58
4.8 Schlussfolgerung	58

<u>5. Zusammenfassung</u>	59
<u>6. Abkürzungsverzeichnis</u>	61
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	64
<u>Publikationsliste</u>	75
<u>Danksagung</u>	75
<u>Lebenslauf</u>	76
<u>Ehrenwörtliche Erklärung</u>	77

1. Einleitung

1.1 Überblick

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung unserer heutigen Bevölkerung [1]. Für symptomatische Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern stellt die Pulmonalvenenisolation (PVI) mit Radiofrequenzablation ein potentiell kuratives Therapiekonzept dar [2].

Als bedeutender Parameter für die Entwicklung und das Fortbestehen von VHF erwies sich die Größe des linken Vorhofs (LA). Häufige Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern und besonders persistierendes Vorhofflimmern führen in der Regel zu einer Dilatation des linken Vorhofs (LA). Diese Vergrößerung des linken Atriums (LA) wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern. „Atrial Fibrillation begets Atrial Fibrillation“. Verantwortlich dafür ist der Prozess des atrialen Remodelings, welcher eine elektrische, kontraktile und strukturelle Komponente enthält [3].

Um die Größe des linken Vorhofs möglichst genau zu evaluieren [4], bedienten wir uns der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT). Mittels CT/MRT-Bilder konnten wir die Volumina der linken Vorhöfe (LAV) planimetrieren [6].

Vorhergehende Studien diskutierten, ob die Größe des linken Vorhofs vor Ablation einen Prädiktor für den Erfolg unterschiedlicher Ablationsstrategien darstellt [5, 6, 7, 8].

Außerdem zeigten einige Studien mittels Echokardiographie oder Kernspintomographie, dass eine erfolgreich durchgeführte Ablation mit dauerhafter Wiederherstellung des Sinusrhythmus oft zu einer signifikanten Reduktion des LAV führt. Verantwortlich dafür ist ein Prozess, den man als Reverses Atriales Remodeling bezeichnet[9, 10, 11, 12].

In unserer Studie untersuchten wir die Reduktion des linksatrialen Volumens (LAV) bei Patienten mit paroxysmalem oder persistentem Vorhofflimmern, die sich einer PVI mittels Pulmonalvenenisolationskatheter (PVAC) unterzogen hatten, indem wir die LAV mittels prä- und postprozeduraler MRT/CT-Bilder planimetrierten, und suchten daraufhin nach Parameter, die als positive Prädiktoren für eine linksatriale Volumenreduktion (LAVR) nach Ablation in Frage kommen. Als wichtige Prädiktoren dürfte sich neben dem Erfolg der PVI auch die Abwesenheit von bestimmten strukturellen Herzerkrankungen wie eine arterielle Hypertonie herausstellen.

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Definition und Symptomatik des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre (Tachy-)arrhythmie, deren Ursache unregelmäßige, unkoordinierte Erregungen mit einer Vorhoffrequenz von 300-600 Schlägen sind, mit der Konsequenz der Aufhebung der atrialen mechanischen Funktion. Bei intaktem AV-Knoten entsteht eine unregelmäßige, hochfrequente Ventrikelaktion, eine sogenannte absolute Arrhythmie. Im EKG geht der Sinusrhythmus verloren, es zeigen sich dann absolut arrhythmische QRS-Komplexe. Durch den Verlust der geordneten Vorhofaktivität ist im EKG auch das Fehlen der P-Wellen erkennbar. Stattdessen stellt man unregelmäßige Schwingungen mit niedriger Amplitude fest [13].



Abbildung 1: EKG eines Patienten mit hochfrequentem Vorhofflimmern

Der Ausfall der Vorhofkontraktion reduziert die Kammerfüllung. Zusammen mit den Frequenzänderungen resultiert ein Abfall des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks mit den entsprechenden Konsequenzen für die physische Leistungsfähigkeit und für die zerebrale und koronare Durchblutung. Vor allem für Patienten mit Herzinsuffizienz verschlechtert sich die klinische Situation erheblich[14].

Der durch das Vorhofflimmern induzierte hämodynamische Stillstand der Vorhöfe führt zur Verringerung der Blutflussgeschwindigkeit und erhöht somit das Risiko der Bildung intrakardialer Thromben mit der Möglichkeit arterieller Embolien [15].

Viele Patienten mit Vorhofflimmern sind völlig asymptomatisch. Andere berichten von Beschwerden wie Herzstolpern, Herzrasen, Palpitationen, unregelmäßiger Puls oder bradyarrhythmischen Phasen mit Schwindel oder Synkope, Luftnot und allgemeine Leistungsschwäche. Zudem kann es auch zu Beschwerden einer Herzinsuffizienz und tachyarrhythmiebedingter Kardiomyopathie kommen [16]. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) hat Vorhofflimmern klinisch in vier Stadien eingeteilt. Phase I ohne Beschwerden bis zur Phase IV mit besonders starken Beschwerden, die das tägliche Leben sehr beeinträchtigen und die Lebensqualität stark herabsetzen.

1.2.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern wird laut den „Guidelines for the Management of the Patients with Atrial Fibrillation“ des American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) allgemein in drei Arten unterteilt:

Danach wird unter paroxysmalem Vorhofflimmern eine Arrhythmie-Episode verstanden, welche innerhalb von 7 Tagen, meistens innerhalb von weniger als 48 Stunden spontan terminiert. Als persistierendes Vorhofflimmern gilt Vorhofflimmern, welches länger als 7 Tage anhält, einer medikamentösen Behandlung oder aber einer Kardioversion bedarf. Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Rhythmusstörung nicht mehr durch Kardioversion beendet werden kann oder aber innerhalb von 24 Stunden erneut auftritt [17].

1.2.3 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

1.2.3.1 Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit ca. 2,2 Millionen Menschen in den USA und 4,5 Millionen Menschen der Europäischen Union [18]. Zur generellen Häufigkeit in einem repräsentativen Querschnitt der Gesamtbevölkerung liegen Daten aus vier großen epidemiologischen Studien vor. Zu nennen wäre hier die Framingham- Studie, die West-Australian Studie, Rochester Minnesota Studie und die Cardiovascular Health Studie [19,20,21,22,23]. Besonders hervorzuheben ist die nordamerikanische Framingham-Studie, welche umfangreiche Daten basierend auf einer Gesamtpopulation lieferte. Wenn man nun die Daten hieraus zu Grunde legt, ergibt sich eine Prävalenz von 1,5% - 2,8% in der Gesamtbevölkerung. Die Framingham-Studie zeigte, dass sich die Prävalenz von Vorhofflimmern ab einem Alter von 50 Jahren mit jeder Dekade etwa verdoppelt von 0,5 % der 50-59 Jährigen bis auf etwa 9% in der über 80-jährigen Bevölkerung [23]. Das mediane Alter bei der Erstdiagnose von Vorhofflimmern beträgt 64 Jahre. Außerdem ergab die Studie

nach Korrektur für Alter und andere Risikofaktoren, dass das Risiko für Männer gegenüber Frauen an Vorhofflimmern zu erkranken, um 1,5-mal höher ist [19]. Das Lebenszeitrisko für Männer und Frauen über 40 Jahre, Vorhofflimmern zu entwickeln, beträgt 25% [24]. Allein aufgrund der Zunahme der mittleren Lebenserwartung in den industrialisierten Ländern ist zu erwarten, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird. Eine Untersuchung zeigt beispielsweise, dass im Jahre 2008 ca. 2,3 Millionen Menschen in den USA an Vorhofflimmern litten und dass die Zahl auf 5,6 Millionen im Jahre 2050 ansteigen wird [25]. Eine weitere Ursache für die Zunahme der Prävalenz als auch der Inzidenz in den vergangenen Jahrzehnten sind die Behandlungsfortschritte kardiovaskulärer Erkrankungen, was ebenfalls zur Erhöhung der Lebenserwartung beiträgt. Diese Entwicklung impliziert auch starke ökonomische Belastung unseres Gesundheitssystems, was man an den zahlreichen Krankhauseinweisungen zur Behandlung von Vorhofflimmern fest machen kann, die in den USA und in Europa in den letzten Jahren um das zwei- bis dreifache zugenommen haben [26].

Man muss jedoch davon ausgehen, dass die epidemiologischen Zahlen die Realität nicht korrekt widerspiegeln. Denn viele der Vorhofflimmerpatienten bleiben unerkannt, weil ihre Arrhythmieepisoden asymptomatisch verlaufen. Indizien dafür liefern Untersuchungen mit Tele-EKG-Monitoring [27].

1.2.3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern

Bezüglich der Ätiologie von Vorhofflimmern äußerte sich Gallagher mit folgendem Zitat:

„Any process that infiltrates, irritates, inflames, scars or stretches the atria may cause them to fibrillate“ (Gallagher & Camm 1998). Folglich ist Vorhofflimmern häufig weniger ein eigenständiges Krankheitsbild, sondern vielmehr Folge einer Grunderkrankung. Ursachen für Vorhofflimmern können sowohl kardial als auch extrakardial begründet sein.

Die Framingham Heart Studie führte eine multivariate Risikoanalyse für das Auftreten von Vorhofflimmern durch. Es stellte sich heraus, dass fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler, arterielle Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie häufig Vorhofflimmern bedingen. Als einer der wichtigsten Faktoren ist hierbei die arterielle Hypertonie anzusehen. Sie erhöht das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, zwar nur um den Faktor 1,5, aber aufgrund der hohen Prävalenz in unserer heutigen Bevölkerung stellt sie epidemiologisch den größten Faktor da. Besonders häufig wird Vorhofflimmern auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz angetroffen. Beide Krankheiten verstärken sich im Sinne einer Wechselbeziehung zueinander gegenseitig, d.h. klinische

Zeichen einer Herzinsuffizienz erhöhen das Risiko für Vorhofflimmern bei Männern um das 4,5- und bei Frauen um das 5,9 fache. Andererseits kann das Auftreten von Vorhofflimmern eine bestehende Herzinsuffizienz dramatisch verschlechtern [23]. Des Weiteren identifizierte die Framingham Studie folgende echographische Parameter als Risikofaktoren: Dazu gehören die Vergrößerung des linken Vorhofs, die Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, sowie eine linksventrikuläre Myokardhypertrophie [28]. Neben diesen Begleiterkrankungen wurden in anderen Studien weitere nicht kardiale Faktoren herausgearbeitet. Dazu zählen der Alkoholkonsum, insbesondere bei jüngeren Patienten (Holiday-Heart-Syndrom), eine hyperthyreote Stoffwechsellage, psychosoziale Umstände sowie die genetische Disposition oder langjähriger Ausdauersport [29-33]. Bei vielen Patienten lassen sich jedoch keine Begleiterkrankungen nachweisen. Man spricht dann von primären Vorhofflimmern oder auch „lone atrial fibrillation (lone AF)“ [34].

1.2.3.3 Morbidität und Mortalität bei Vorhofflimmern

Daten aus der Framingham-Studie belegen, dass Vorhofflimmern mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und auch Mortalität assoziiert ist. So verdoppelt sich die Mortalität bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zur Abschätzung des relativen Mortalitätsrisikos, das auf Vorhofflimmern zurückzuführen ist, wurden multivariate logistische Regressions-Analysen durchgeführt. Diese ergaben ein korrigiertes Mortalitätsrisiko für Vorhofflimmern von 1,5 bei Männern und 1,9 bei Frauen [35,36]. Das Risiko an einem ischämischen Insult zu versterben, nimmt sogar um das 5-fache zu. Insgesamt lassen sich etwa 15 % aller Schlaganfälle auf Vorhofflimmern zurückführen [37].

1.2.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

1.2.4.1 Vorhofflimmermodelle

Vorhofflimmern, das im EKG anhand von unregelmäßigen RR-Intervallen, das Fehlen von P-Wellen und schnellen, unregelmäßigen Oszillationen mit niedriger Amplitude um die isoelektrische Grundlinie diagnostiziert wird, kann durch folgende Pathomechanismen ausgelöst werden.

Nach derzeitigem Kenntnisstand geht man davon aus, dass drei Faktoren am Auftreten und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beteiligt sind. So müssen ein (oder mehrere) Auslösemechanismen, sogenannte Trigger vorhanden sein, die ebenso bei Menschen ohne Vorhofflimmern auftreten können. Den häufigsten Trigger stellen atriale Extrasystolen als

isolierte Extrasystolen, supraventrikulärer Bigeminus, Couplets und Salven dar. Aber auch andere supraventrikuläre Tachykardien, wie z.B. Vorhofflattern, AV-Reentry-Tachykardien im Rahmen eines WPW-Syndroms und ektope atriale Tachykardien können Vorhofflimmern auslösen [38]. Des Weiteren spielt auch das autonome Nervensystem eine Rolle. Sowohl eine Sinusbradykardie infolge eines erhöhten Vagotonus, als auch ein gesteigerter Sympathikotonus, der die fokale Automatie und die Sinusfrequenz steigert, kann Vorhofflimmern induzieren [39]. Diese Trigger sind jedoch für sich alleine genommen harmlos und können erst bei Vorliegen eines Initiators Vorhofflimmern auslösen. Zu diesen Arrhythmie-begünstigenden Bedingungen zählen Faktoren, wie eine kurze atriale Refraktärzeit, eine reduzierte atriale Leitungsgeschwindigkeit, Regionen verzögerter Leitung und Regionen mit funktionellem Block [38]. Die Dauer der Refraktärzeit (RP) ist für das Entstehen von Reentry-Kreisen von großer physiologischer Bedeutung, denn die Dauer der Refraktärzeit multipliziert mit der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (CV) ergibt die Wellenlänge (WL) eines Reentry-Kreises ($WL = CV \times RP$) [40]. Durch Verkürzung der Wellenlänge erhöht sich die Möglichkeit für das Entstehen von multiplen kleinen Erregungskreisläufen im Myokardareal. Die Anzahl der möglichen Reentry-Kreise wird durch die atriale Refraktärzeit, die atriale Leitungsgeschwindigkeit und die Größe des Vorhofes bestimmt. Je langsamer die atriale Erregung ist, umso kleiner können die einzelnen Reentry-Kreise werden. Damit die ansonsten instabile, selbstlimitierende Arrhythmie zu einer stabilen Rhythmusstörung wird, braucht es einen weiteren Faktor. Sogenannte Perpetuatoren oder Substrate wären eine atriale Dilatation bzw. Hypertrophie, eine verkürzte Wellenlänge und persistierende Trigger [38, 41].

Ein bislang anerkanntes pathophysiologisches Konzept des Vorhofflimmerns – die „multiple wavelet hypothesis“ – basiert auf der Vorstellung, dass Vorhofflimmern durch das gleichzeitige Vorhandensein multipler atrialer Reentry-Kreise aufrechterhalten wird. Die einzelnen Erregungsfronten können dabei auseinanderbrechen, kollidieren und fusionieren [42]. Diese Theorie konnte in der Folgezeit durch eine Reihe von Mappingstudien während Vorhofflimmerns in tierexperimentiellen Modellen und am menschlichen Herzen bestätigt werden. Allessie und seine Mitarbeiter fanden heraus, dass mindestens 3-6 simultane Erregungsfronten notwendig sind, um Vorhofflimmern aufrecht zu erhalten [43]. Als Perpetuator für die Aufrechterhaltung der Wellenfronten werden fibrotische Veränderungen verantwortlich gemacht, wie z.B. der Alterungsprozess der Vorhöfe und die erhöhte Steifigkeit der Ventrikelwand, Herzklappenerkrankungen oder Myokardischämie [44].

Breitet sich eine Erregung im Vorhof aus, so hinterlässt sie immer Areale, die noch refraktär sind, d.h. unerregbar. Damit sie nun kreisen kann, ist es notwendig, dass der Weg, den die Erregungsfront zurücklegt so lang ist, dass die Myokardzellen, die zuerst erregt worden sind, nicht mehr refraktär sind [43].

Eine andere Theorie besagt, dass Vorhofflimmern durch fokale, hochfrequente Ektopien umschriebener Vorhofareale ausgelöst werden kann. Diese werden als Foci bezeichnet und haben ihre Lokalisation zumeist an den Mündungen der Pulmonalvenen, der Vena cava superior, der Crista terminalis, des Sinus coronarius oder in der freien posterioren Vorhofwand. Den Pulmonalvenen kommt eine besondere Bedeutung für das Entstehen von Vorhofflimmern zu, da 97% der Foci ihren Ursprung in deren Mündungsbereich aufweisen [45]. Diese sind über Muskelfasern, die bis zu mehreren Zentimetern in den Stamm der Pulmonalvenen reichen können, mit dem linken Vorhofmyokard verbunden. In diesen Muskelfasern kann es nun zur Generierung von ektopen Automatien kommen, die ins linke Vorhofmyokard weitergeleitet werden können [46,47].

Vorhofflimmern zeigt eine Tendenz zur Progression. Die anfänglich einmalig kurzen Episoden von Vorhofflimmern werden länger, die vorhofflimmerfreien Intervalle immer kürzer. Innerhalb von 7 Tagen terminierendes paroxysmales Vorhofflimmern geht in persistierendes Vorhofflimmern über, das einer Kardioversion bedarf, und schließlich in permanentes Vorhofflimmern, das nicht mehr beendet werden kann. Verantwortlich dafür ist ein Prozess, den man als „atriales Remodeling“ bezeichnet, das elektrische, kontraktile und strukturelle Komponenten enthält. Diese heute als weitgehend reversibel betrachteten Veränderungen [48] führen dazu, dass Vorhofflimmern einen „Circulus vitiosus“ verursacht und sich selbst unterhält. „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation – Vorhofflimmern erzeugt Vorhofflimmern“, wie es Wijffels 1995 so schön formulierte [49].

1.2.5 Atriales Remodeling

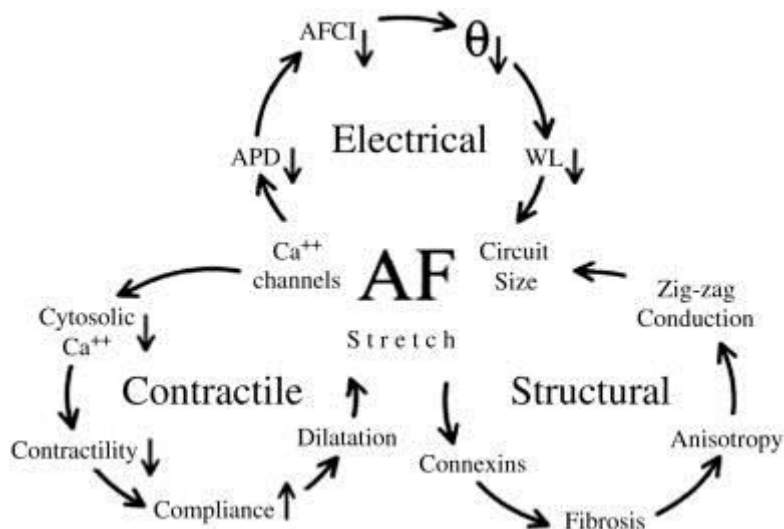


Abbildung 2: Phänomen des atrialen Remodelings [Allessie M et al. Cardiovasc Res 2002;54:230-246]

1.2.5.1 Elektrisches Remodeling

Morillo et al. (1995) und Wijffels et al. (1995) [49, 50] stellten fest, dass durch hochfrequente atriale Stimulation erzeugtes und aufrechterhaltenes Vorhofflimmern zu einer stetigen Verkürzung der effektiven Refraktärzeit im Vorhofmyokard führt. Zudem kam es zur Aufhebung der physiologischen Frequenzadaption der effektiven atrialen Refraktärzeit, was wiederum in einer gesteigerten Vorhofvulnerabilität (verkürzte Wellenlänge) resultiert, die das Auftreten von anhaltenden Episoden von VHF begünstigt. Dieses als elektrisches Remodeling bezeichnete Phänomen induziert einen „Circulus vitiosus“ in den Vorhöfen, wodurch VHF sich selbst unterhält und zur Arrhythmiepersistenz beiträgt.

Anhand tierexperimenteller Untersuchungen versuchte man Hinweise auf den hierfür zugrunde liegenden elektrophysiologischen Mechanismus zu gewinnen [51]. Die Ergebnisse der Experimente deuteten darauf hin, dass es durch den verstärkten Kalziumeinstrom über L-Typ-Kalziumkanäle zu einer myozytären Kalziumüberladung bei VHF kommt, die mit einer Schwellung der atrialen Mitochondrien einhergeht. Im Sinne eines Feedback-Mechanismus führt die hohe zytosolische Kalziumkonzentration zur funktionellen Hemmung der L-Typ-Kalziumkanäle, was eine deutliche Verkürzung des kalziumeinstromabhängigen Aktionspotentialplateaus bedingt und das wiederum eine Abnahme der Refraktärzeit [52,53]. Man fand außerdem heraus, dass ein erhöhter Vorhofdruck das Ausmaß des elektrischen Remodelings erhöht [54]. Molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass für die Aufrechterhaltung des verminderten Kalziumeinstroms eine Downregulation der L-Typ-

Kalziumkanäle verantwortlich ist. Es sind also die längerfristigen Effekte klar von der früher einsetzenden funktionellen Blockierung der L-Typ-Kalziumkanäle abzugrenzen [55].

Zusammenfassend kann man sagen, dass VHF über den Mechanismus des elektrischen Remodelings selbstverstärkend wirkt, indem es zur Verkürzung der Refraktärzeit und Abnahme der atrialen Wellenlänge führt.

Für den klinischen Kontext ist zu bedenken, dass die Veränderungen des elektrischen Remodelings vollständig reversibel sind. Selbst nach vier Wochen VHF bildet sich die Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärperiode innerhalb weniger Tage vollständig zurück. Außerdem haben repetitive VHF-Episoden keinen Summationseffekt bezüglich des elektrischen Remodelings, wenn sich zwischenzeitlich die effektive Refraktärzeit im SR wieder normalisiert hat [56]. Auch nach mehreren anhaltenden Episoden von VHF beträgt die Restitutionszeit der ERP nur ca. 140 h. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass sich zwar die atriale effektive Refraktärperiode nach wenigen Tagen normalisiert, jedoch die Induzierbarkeit und die Dauer von VHF durch repetitive VHF-Episoden gesteigert wird [56]. Daraus lässt sich schließen, dass neben dem elektrischen Remodeling weitere Mechanismen zur Chronifizierung von VHF beitragen. Morphologische Veränderungen der Gewebe- und Zellstruktur scheinen für diesen Vorgang mit verantwortlich zu sein.

1.2.5.2 Kontraktiler Remodeling

Die hohe Frequenz der Membrandepolarisation bei VHF führt über den Kalziumeinstrom der L-Typ-Kalziumkanäle zu einer zytosolischen Kalziumüberladung der Kardiomyozyten. Die Störung des Gleichgewichts des Ein- und Ausstroms von Kalzium scheint auch verantwortlich für die elektronenmikroskopisch sichtbaren Schädigungen der Mitochondrienstruktur zu sein, was die Störungen des atrialen Energiestoffwechsels erklären würde. Neben morphologischen Veränderungen der Mitochondrien sowie mitochondrialer Hyperplasie [57,41,58], Fragmentierung des sarkoplasmatischen Retikulums und erhöhter Apoptose-Rate stellte man eine ausgedehnte Destruktion der kontraktilen Filamente in den Vorhofmyokardzellen fest [59]. Durch die Desintegration der atrialen Myofilamente kommt es zu einer Ca^{2+} -abhängigen Aktivierung der Protease Calpain I, ein proteolytisches Enzym, das die Aktivität verschiedener Signalwege moduliert [60]. Bei Patienten mit VHF sind der atriale Proteingehalt von Calpain I sowie die entsprechende Enzymaktivität signifikant erhöht. Die Beteiligung von Calpain I an der Degradation von kontraktilen und strukturellen Proteinen liegt daher nahe [61]. Diese Ergebnisse zur Destruktion des kontraktilen Apparates bieten eine Erklärungsmöglichkeit für die mehrwöchige, z.T. irreversible kontraktile Dysfunktion von

Herzvorhöfen nach erfolgreicher Kardioversion [41,62]. Während einer VHF-Episode ist aber v.a. die Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration für die fehlende Vorhofkontraktion verantwortlich [41,63].

Die Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration der Vorhofmyokardzellen stellt somit einen integralen Faktor für das elektrische, kontraktile und strukturelle Remodling der Vorhöfe bei VHF dar.

1.2.5.3 Strukturelles Remodeling

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Hypertonie eine große Rolle [64,65]. Renin spaltet Angiotensinogen, ein glykosyliertes α_2 -Plasmaprotein, zu Angiotensin I, das durch die Protease ACE (angiotensin converting enzyme) zu Angiotensin II prozessiert wird. Angiotensin II bindet an den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT1), einem G-Protein gekoppelten „7-Transmembran-Rezeptor“, zur Aktivierung von MAP-Kinasen (mitogen-activated protein kinases), wodurch es einerseits zu einer myozytären Hypertrophie, andererseits zur Fibrosierung kommt [66]. Jedoch kann durch die Aktivierung von Phosphatasen wie z.B. SHP-1 und SHP-2, welche die MAP-Kinasen dephosphorylieren, die AT1-vermittelte, eher proliferative („profibrotische“) Wirkung gehemmt werden [67]. Die Aktivierung des lokalen, atrialen Angiotensin-Systems über AT1-Rezeptoren begünstigt die Entstehung eines „arrhythmogenen Substrats“ (Fibrose, myokardiale Zelldifferenzierung).

Vorhofgewebe von Patienten mit chronisch persistierendem VHF weist eine deutliche Vermehrung des interzellulären Bindegewebes auf [68]. Anhand eines Tiermodells zeigte man, dass Vorhoffibrosierungen die Heterogenität der atrialen Erregungsleitung verstärken, was die Entstehung anhaltender Episoden von VHF erleichtert [69]. Bei Patienten mit chronisch persistierendem und paroxysmalem VHF fand man eine vermehrte atriale Expression des Angiotensin – Converting - Enzyms (ACE) [70]. Außerdem zeigte sich ein erhöhter Gehalt der aktivierten MAP-Kinasen ERK1/2 sowie der ERK-aktivierenden Kinasen (MEK1/2) in Fibroblasten. Die Aktivierung von ERK1/2 war mit einer vermehrten interstitiellen Kollagenablagerung assoziiert. Auch die Expression der AT1-Rezeptoren ist bei VHF verändert [71]. Bei VHF wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auch systemisch aktiviert [72]. Der Plasmaaldosteronspiegel ist bei Patienten mit VHF deutlich erhöht, lässt sich aber durch die Rekonversion in den SR wieder auf normale Werte zurückführen [73]. Aldosteron kann durch seine direkte Wirkung als Transkriptionsfaktor im Zellkern an der Fibroseentstehung beteiligt sein [74]. Außerdem zeigte Li et al. [69] eine

signifikante Korrelation von atrial gebildetem Angiotensin II mit atrialem Kollagengehalt. Experimentelle Untersuchungen zeigten auch, dass VHF selbst zur Entwicklung von Vorhoffibrösen beitragen kann [75]. Hieraus ergibt sich ein „Circulus vitiosus“, der zur fortschreitenden strukturellen Veränderung der Vorhöfe führt und zur Persistenz von VHF beiträgt.

Aufgrund der vielfältigen Veränderungen in der Gewebetextur und der Zusammensetzung der Interzellulärsubstanz ist es sehr wahrscheinlich, dass molekulare Mechanismen wie z.B. die Modulation der Expression und Aktivität von Matrixmetalloproteasen (MMP) an der Vorhofdilatation beteiligt sind. Bei MMP handelt es sich um zinkabhängige Endoproteasen, die Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) spalten. Diese proteolytische Spaltung führt zur Denaturierung und Degradation fibrillären Kollagens. MMP spielen beim Gewebeumbau während der embryonalen Entwicklung, bei der Wundheilung oder unter pathologischen Bedingungen wie kardiovaskulären Erkrankungen eine große Rolle. MMP werden von Fibroblasten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und adulten Myozyten als Proenzym gebildet und durch Proteolyse aktiviert. MMP und ihre Inhibitoren (tissue inhibitors of matrixmetalloproteases, TIMP) regulieren den ECM-Metabolismus und führen erheblich zu Veränderungen der Myokard-Struktur und -Funktion [76]. Dynamische Veränderungen der myokardialen ECM spielen eine wesentliche Rolle für die myokardiale Anpassung an pathologischen Stress und bilden eine wichtige Grundlage für das resultierende strukturelle Remodeling. Befunde deuteten darauf hin, dass die MMP-1 bei VHF in ihrer Aktivität verändert ist. Xu et al. (2004) beschrieben eine ähnliche Erhöhung der MMP-2 Expression im linken Vorhof bei Patienten mit permanentem oder persistierendem VHF [77]. Die atriale Menge an Kollagen-Typ-I korrelierte mit der Vorhofgröße.

Neben den MMP führen insbesondere die Mitglieder der ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease) -Familie zu strukturellen Gewebeveränderungen. Sie sind eine Unterfamilie der Metzincin-Superfamilie zinkabhängiger Metalloproteasen [78]. Man fand heraus, dass es eine signifikante Korrelation der ADAM/Integrin- Quotienten mit dem atrialen Diameter, der bei Patienten mit VHF signifikant erhöht war. Außerdem soll es einen molekularen Mechanismus geben, der zur Vorhofdilatation bei VHF beizutragen scheint. Während unter physiologischen Bedingungen die Interaktion von Myozyten zur extrazellulären Matrix (ECM) und benachbarten Zellen offenbar eine wesentliche Voraussetzung für den Erhalt der Zellmorphologie und Gewebeverbund ist, kann der Verlust dieser Wechselwirkung, insbesondere unter Einwirkung von Kontraktionskräften, zur Dilatation der Kammern führen [79].

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wird in den Vorhofmyozyten gebildet und v.a. bei Dehnung in die Zirkulation abgegeben. Neben den systemischen Effekten hat ANP aber auch autokrine und parakrine Wirkungen im Vorhofmyokard. Die zelluläre Wirkung von ANP erfolgt über cGMP-gekoppelte Rezeptoren, wodurch das ANP antihypertrophisch und antiproliferativ wirkt. VHF selbst führt zumindest passager zu einer Erhöhung der systemisch messbaren ANP-Spiegel. Die ANP-Expression wird aber auch durch erhöhte intraatriale Drücke, z.B. bei arterieller Hypertonie gesteigert. Bei Patienten mit lang anhaltenden Episoden von VHF wird das ANP als Amyloid im atrialen Interstitium abgelagert [80]. Dies bezeichnet man als isolierte atriale Amyloidose. Die abgelagerten Amyloidfibrillen behindern insgesamt, ähnlich wie die atriale Fibrosierung, die atriale Erregungsausbreitung, was wiederum die Entstehung von länger anhaltenden Episoden von VHF erleichtert.

Dieses atriale strukturelle Remodeling infolge von chronischem Vorhofflimmern führt einerseits zum Kontraktionsverlust des Vorhofes, andererseits zur atrialen Dilatation. Das deutlich vermehrte Auftreten von Vorhofflimmerepisoden unter Dilatation wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen. Eine große Rolle spielen dabei die dehnungsaktivierten nichtselektiven Kationenkanäle (*engl.: stretch -activated cation channels, SAC*) und die dehnungsaktivierten Kaliumkanäle (*engl.: stretch-activated K⁺ channels, SAK*) [81].

Wijffels und Allessie (1995) zeigten, dass elektrophysiologisches Remodeling zu einer Verkürzung der Refraktärperiode und zu einer Abnahme der Abhängigkeit der Aktionspotentialdauer von der Herzfrequenz führt, was die Entstehung und Aufrechterhaltung von Erregungskreisläufen begünstigt. Die nichtselektiven Kationenkanäle sind durchlässig für Kalzium und Natrium. Ninio und Saint (2008) schreiben den dehnungsaktivierten Kaliumkanälen die dehnungsinduzierte Verkürzung der Refraktärzeit zu. Weiterhin postulieren sie, dass die SACs zu einem Kalziumüberschuss in der Zelle führen und so Extrasystolen auslösen können [81]. Außerdem wird durch die Dilatation die atriale Oberfläche vergrößert, wobei der Dehnungsgrad stark von der Wanddicke abhängt. Je dünner ein Wandbereich ist, umso stärker wird er gedehnt. Folglich ändert sich die Refraktärzeit in Abhängigkeit von der Wanddicke, was zu einer Inhomogenität der Erregungsweiterleitung im Vorhof führt. Dies begünstigt das Auftreten und die Aufrechterhaltung eines Reentry-Kreislaufes. Daher kann eine Vorhofdilatation sowohl die Ursache als auch die Folge [82] von Vorhofflimmern sein. Die Reversibilität des atrialen Remodelings wurde inzwischen in mehreren Studien gezeigt [9, 10, 11, 12].

1.2.6 Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern

Fokale elektrische Aktivität, welche zur Auslösung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern führen kann, wurde im rechten Vorhof [83], am Ligament of Marshall [84], an der Vena cava superior [85] sowie an anderen rechts-oder linksatrialen Positionen gefunden. Jedoch postulierte Haïssaguerre 1997, dass über 90% der Arrhythmie-Trigger ihren Ursprung an der Mündungsstelle der Pulmonalvenen haben [86,87].

Die pulmonalvenöse Arrhythmogenität beruht auf der Ausbreitung von myokardialen Muskelfasern in die ostiumsnahe Anteile der Pulmonalvenen. Dabei reichen die in longitudinaler, zirkulärer, schrägverlaufender oder spiraliger Richtung angeordneten myokardialen Fasern ca. 1-2 cm in die oberen und 5-10 mm in die unteren Pulmonalvenen hinein [88].

Die unterschiedliche Länge der Myokardfasern innerhalb der Mündungsstellen der Pulmonalvenen ist der Grund, weshalb der Großteil der arrhythmogenen Foci häufiger in den oberen als in den unteren Pulmonalvenen gefunden wird.

Inwieweit diese Abschnitte der Pulmonalvenen nun Schrittmacherpotential besitzen oder Reentrymechanismen bedingen, ist nicht abschließend geklärt. Zum einen wurde in den pulmonalvenösen Myokardzellen eine verkürzte Refraktärzeit nachgewiesen [89], die für die Entstehung von multiplen kleinen Erregungskreisläufen verantwortlich sein kann. Zum anderen zeigten Studien, dass diese Zellen auch Schrittmacheraktivität besitzen und spontan depolarisieren können [90].

Diese ektopen Foci in den Pulmonalvenen stellen also einen Trigger für die multiplen unregelmäßigen Erregungskreisläufe dar. Durch beide Mechanismen wird schließlich Vorhofflimmern induziert [91].

Die bahnbrechenden Arbeiten von Jaïs und Haïssaguerre verbinden pathophysiologische Erkenntnis und therapeutische Anwendung und haben sehr schnell zu einer Entwicklung neuer Katheter- und Mappingtechnologien geführt. Somit hat sich die transvenöse, endokardiale Katheterablation mittels Radiofrequenzenergie, die erstmals 1986 durchgeführt wurde, rasch zur Standardtherapie entwickelt. Hierbei werden durch Radiofrequenzläsionen zusammenhängende Läsionslinien um die Pulmonalvenen gezogen und diese vom linken Vorhof isoliert [91].

1.2.7 Therapie

1.2.7.1 Konservative Therapie

Die nicht-invasive Therapie stützt sich auf drei Säulen: Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle sowie Antikoagulationsmaßnahmen [34]. In den letzten Jahren diskutierte man vielfach über die Vor- und Nachteile einer Frequenzkontrolle im Gegensatz zur Rhythmuskontrolle. Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, welche Therapie als primäre Strategie in Bezug auf die Mortalität bei der Behandlung von VHF angesehen werden kann [92,93,94,95]. Neben dem Kriterium der Mortalität wird oftmals auch das Kriterium der Lebensqualität beurteilt. In der AFFIRM- Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) gab es zwischen der Rhythmusgruppe (RG) und der Frequenzgruppe (FG) hinsichtlich Mortalität und Lebensqualität keinen signifikanten Unterschied. Jedoch mussten die Patienten in der RG während des Studienverlaufs signifikant häufiger ins Krankenhaus (80% vs.7%). Diese Patienten hatten häufiger kritische Herzrhythmusstörungen sowie pulmonale und gastrointestinale Ereignisse. Die AFFIRM-Studie fällt wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zugunsten der frequenzkontrollierenden Therapie aus [95].

1.2.7.1.1 Frequenzkontrolle

Ursache vieler Symptome des Vorhofflimmerns ist die dadurch ausgelöste Tachyarrhythmie. Durch diese hohe Herzfrequenz verringert sich die effektive Pumpleistung des Herzens, da die Kammern in der Diastole nicht mehr ausreichend mit Blut gefüllt werden können. Folglich nimmt das Herzminutenvolumen ab, wodurch es zu Dyspnoe, körperlicher Leistungseinschränkung, Synkopen und Palpitationen kommen kann. Durch den Einsatz negativ dromotrop wirkender Pharmaka (Betarezeptorenblocker, Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ sowie Digitalispräparate) soll eine möglichst physiologische Herzfrequenz erzielt werden, sodass die Symptome durch die Frequenzkontrolle gelindert werden [34]

1.2.7.1.2 Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle zielt auf eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus ab. Sie kann entweder durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion erfolgen. Medikamentös zum Einsatz kommen hier Antiarrhythmika der Klassen Ic (Flecainid, Propafenon) sowie III (Amiodaron, Sotalol). Die Pharmakotherapie muss in der Regel lebenslang fortgeführt werden bei nicht unerheblichen Risiken, die durch die potentiell proarrhythmogene Wirkung der Antiarrhythmika entstehen. Bei einer Langzeittherapie mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron können auch extrakardiale Nebenwirkungen auftreten. Dies erfordert regelmäßige Schilddrüsen- und Leberwertkontrollen

sowie augenärztliche und pneumologische Untersuchungen. Bei der elektrischen Kardioversion erfolgt eine Abgabe eines Stromstoßes mit einer geringen Initialdosis (meist 50-100 Joule), der die Aktivität der Herzmuskelzellen synchronisieren soll. Dies verhindert unkontrollierte Erregungsbildung außerhalb des Reizbildungszentrums und ermöglicht eine geordnete Aktivität des Sinusknotens. Der Stromstoß wird R-Zacken getriggert durch einen Defibrillator ausgelöst. Somit kann das Risiko für das Auftreten von Kammerflimmern reduziert werden [34].

1.2.7.1.4 Antikoagulation

Die dritte Säule der nicht-invasiven Therapie von Vorhofflimmern ist die Thromboembolieprophylaxe in Form einer Antikoagulation, da Vorhofflimmern einen Risikofaktor für das Entstehen von Schlaganfällen sowie anderen thromboembolischen Ereignissen darstellt. Um das Schlaganfallrisiko von Patienten mit Vorhofflimmern besser abschätzen zu können, wurde ein Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern ohne Antikoagulation beobachtet und nach dem CHADS₂/ CHA₂DS₂-VASc Score beurteilt. Folgende Schlaganfallraten (%/Jahr) wurden festgestellt:

CHADS ₂ - Score	Schlaganfallrate (%/Jahr)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Tabelle 1:
Schlaganfallrisiko von Vorhofflimmerpatienten ohne Antikoagulationstherapie entsprechend dem errechneten CHADS₂-Score (je ein Punkt für Alter über 75 Jahre, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes und zwei Punkte für stattgehabten Schlaganfall in der Eigenanamnese); ESC 2006 Guidelines for the Managment of Patients with Atrial fibrillation

CHADS₂-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF

C (<i>congestive heart failure</i>)	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt
H (<i>hypertension</i>)	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt
A (<i>age</i>)	Alter > 75 Jahre	1 Punkt
D (<i>diabetes</i>)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S (<i>stroke</i>)	Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke	2 Punkte

Tabelle 2: CHADS₂-Score entsprechend den „ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation“

Nach den ESC- Leitlinien von 2006 [34] wurden Patienten mit einem Score von 0 nicht antikoaguliert bzw. erhielten lediglich Aspirin, um sie keinem unnötigen Risiko einer schweren Blutung auszusetzen. Patienten mit einem Score von 1 konnten frei wählen, ob sie eher mit Marcumar oder Aspirin therapiert werden wollten. Alle Patienten mit CHADS₂-Score von 2 und darüber bekamen Marcumar, da für sie das statistische Risiko eines Schlaganfalls die Nebenwirkungen der Antikoagulantien aufwog.

CHA₂DS₂-VASc-Score (*Weiterentwicklung des CHADS₂-Score*)

C (<i>congestive heart failure</i>)	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt
H (<i>hypertension</i>)	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt
A₂ (<i>age</i>)	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
D (<i>diabetes</i>)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S₂ (<i>stroke</i>)	Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke	2 Punkte
V (<i>vascular disease</i>)	z.B. durchgemachter Herzinfarkt, pAVK	1 Punkt
A (<i>age</i>)	Alter 65-74	1 Punkt
S (<i>sex</i>)	weibliches Geschlecht	1 Punkt

Tabelle 3 CHA₂DS₂ -VASc-Score entsprechend den "ESC 2010 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation"

Laut den neuen ESC-Guidelines (aus 2010) [17] wird weiterhin empfohlen, allen Patienten mit einem Score von 2 oder darüber mit Marcumar zu therapieren. Jene Patienten, die aber einen CHADS₂-Score von 0 oder 1 haben, werden nochmals beurteilt und zwar nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score. Hier ist die maximal erzielbare Summe aller Punkte nicht mehr 6, sondern 9. Die neuen ESC-Richtlinien besagen, dass Patienten mit CHA₂DS₂-VASc-Score 1 vorzugsweise orale Antikoagulantien (Marcumar, Sintrom, Warfarin...), eventuell auch Aspirin, aber dieses nur als zweite Wahl, erhalten sollten. Für Patienten die auch im CHA₂DS₂-VASc –Score auf 0 Punkte kommen, wird geraten, keine Antikoagulationstherapie zu beginnen. Der optimale INR sollte zwischen 2 und 3 liegen. Zur Abschätzung des Risikos einer Hirnblutung unter Antikoagulation wurde 2010 von der European Society of Cardiology ein Risikoscore vorgestellt, der HAS-BLED Score.

HAS-Bled-Score (ESC guidelines 2010)

Ziffer	Klinik	Punkte
H	Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg)	1
A	Schwere Leber-/ Nierenfunktionsstörung (je 1 Punkt)	1-2
S	Schlaganfall in der Vorgeschichte	1
B	Stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1
L	Labile Einstellung (<60% der INR-Werte im Zielbereich)	1
E	Alter über 65 Jahre	1
D	Drugs (engl: Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch	1-2

Tabelle 4: HAS-Bled- Score Zur Abschätzung des Risikos einer Hirnblutung unter Antikoagulation wurde 2010 von der European Society of Cardiology

Ab einem Score von 3 besteht eine relevante Blutungsgefahr, die eine besondere Vorsicht bei der Verordnung von Antikoagulantien erfordert [17].

1.2.7.2 Chirurgische Therapie

Erstmals wurde 1987 die sog. Cox-MAZE-Operation durch den Herzchirurgen James L. Cox beschrieben, welche als MAZE III-Operation nach weiteren Modifikationen durchgeführt wurde [96]. Die chirurgische Herangehensweise basiert auf der Multi-Wavelets Theorie und strebt eine atriale Substratmodifikation durch chirurgische Kompartimentierung des linken Vorhofs an. Bei diesem Verfahren werden im linken und rechten Vorhof durch lineare Inzisionen, einem bestimmten Muster folgend, Narbenlinien erzeugt. Diese lenken unkoordinierte Erregungen in bestimmten Bahnen, ähnlich einem Irrgarten und führen zu deren Termination [97]. Das chirurgische Vorgehen wurde seitdem in 3 Schritten mit dem Ziel der Komplikationsreduktion und Therapieoptimierung weiterentwickelt [97]. Obwohl diese Cox-Maze-Operation sehr vielversprechend ist und mit einer hohen Erfolgsrate einhergeht, konnte sich die MAZE-Operation nicht durchsetzen, da sie durch die komplexe chirurgische Prozedur mit erheblichen operativen und perioperativen Risiken und einer entsprechenden Morbidität und Mortalität verbunden ist [98].

1.2.7.3 Katheterinterventionelle Therapie

Die Katheterablation stellt ein potentiell kuratives Therapiekonzept für die Behandlung von Vorhofflimmern dar. Sie ist jedoch eine komplexe interventionelle Prozedur, mit der man durch gezielte Narbensetzung kreisende Erregungen unterbrechen und ektope Zentren isolieren kann [99]. Der klinische Durchbruch für die Katheterablation von Vorhofflimmern wurde durch die Entdeckung arrhythmieauslösender ektope Foci in humanen Pulmonalvenen durch Haïssaguerre und seine Mitarbeiter und ihre erfolgreiche Katheterablation erzielt [100,86,101]. In den Anfängen nutzte man die Methode der segmental-ostialen PV-Ablation. Hierbei wurden die in die Pulmonalvenen leitenden Muskelfasern ostiennah punktförmig oder segmental ablatiert. Ziel ist es, alle 4-6 Pulmonalvenen elektrisch zu isolieren. So können die ektope Trigger in den Pulmonalvenen die Vorhofmuskulatur nicht mehr erregen und Vorhofflimmern induzieren [102]. Es kam jedoch gehäuft zu Stenosen mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie [103]. Außerdem erprobte man die zirkumferentielle Katheterablation, wo die Gruppe der links und die Gruppe der von rechts einmündenden Lungenvenen durch eine weiträumige zirkumferentielle Katheterablation vom restlichen atrialen Myokard isoliert wird [104]. Sowohl bei der segmental ostialen als auch bei der zirkumferentiellen Ablation bedient man sich der single-tip Methode, um mittels Radiofrequenzen eine kontinuierliche Läsion durch eng aneinander gereihte Punkt für Punkt Läsionen zu erzeugen. Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse mittels CARTO erleichtert die PVI, da eine Landkarte des

linken Vorhofs erstellt werden kann, anhand derer sich die weitere Behandlung orientierte [105]. Mittlerweile sind Katheter verfügbar bzw. in klinischer Erprobung, die die Isolation an den Pulmonalvenen erleichtern und beschleunigen sollen. Diese Katheter haben einen kontinuierlichen Kontakt mit dem Endokard an der gesamten Zirkumferenz eines Pulmonalvenenostiums. Hierfür wird ein single-shot device verwendet, womit zirkuläre Läsionen gesetzt werden. Das Design der einzelnen Katheter und die verwendete Energie unterscheiden sich stark. Zum Einsatz kommen hierfür der Kryoballon, der Laserballon, und der PVAC, welcher bei unserer Studienpopulation eingesetzt wurde. Es handelt sich hierbei um einen neuartigen dekapolaren Ablationskatheter. Diese Prozedur verspricht eine kürzere Dauer und mehr Sicherheit. [106, 107, 108, 109].



Abbildung 3: PVAC® in aufgestellter Position auf dem Führungsdraht

Quelle: <http://www.medtronic.de/erkrankungen/vorhofarrhythmien/produkt/pvackatheter/index.htm>

2. Methodik

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Auswertung einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie, die in der Kardiologie des Universitätsklinikums Regensburg unter der Leitung von Frau Privatdozentin Dr. med S. Fredersdorf-Hahn durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden ausführlich über ihre Therapieoptionen und mögliche Komplikationen der Prozedur sowie der bildgebenden Verfahren aufgeklärt und angehalten, der Behandlung mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff schriftlich zuzustimmen, wobei die Einverständniserklärung jederzeit zurückgenommen werden konnte.

2.1 Studienpopulation

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 60 konsekutive Patienten, 53,3% (n=32) männliche und 46,7% (n=28) weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter lag bei $62 \pm 1,4$ Jahren, mit einem Minimum von 33 und einem Maximum von 81 Jahren. Diese Patienten erhielten im Zeitraum von Oktober 2007 bis Oktober 2010 eine linksatriale endokardiale Radiofrequenzablation der Pulmonalvenen mit dem Pulmonalvenenisolationskatheter (PVAC). Alle Patienten hatten hoch symptomatisches paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern gemäß der aktuellen Definition der AHA/ ACC/ ESC Guidelines 2010 und konnten durch Antiarrhythmika nicht in den Sinusrhythmus konvertiert werden. Im Durchschnitt betrug die Dauer des Vorhofflimmerns vor der Erstablation 64 Monate, mit einer Bandbreite von 2 bis 360 Monate. Die Schwere von Vorhofflimmern vor Ablation wurde anhand klinischer Daten erfasst und wie folgt eingeteilt:

Häufigkeit von Vorhofflimmer-Episoden; Kategorie 1: 1/Jahr oder weniger; 2: 1/Monat, 3: 1/Woche, 4: 3/Woche, 5: 1/Tag. Dauer einer Vorhofflimmer-Episode; Kategorie 1: <1 Stunde, 2: 1-12 Stunden, 3: 12-48 Stunden, 4: 2-7 Tage, 5: 7-30 Tage, 6: > 30 Tage. Miteingenommen in die Studie wurden Patienten, die prä-Ablation und post-Ablation ein Kardio-MRT bzw. -CT erhielten, um die LA-Volumina planimetrisch messen zu können. Außerdem wurden nur Patienten in die Studie miteingeschlossen, bei denen zwischen dem Zeitpunkt der Bildgebung vor Ablation und dem Zeitpunkt der Bildgebung nach Ablation ein Zeitraum von mindestens 40 Tagen liegt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Klappenvitien ab Grad III, einem Vorhofseptumsdefekt und Patienten bei denen es aufgrund der schlechten Bildqualität der MRT und CT-Bilder nicht möglich war, die Grenzen des linken Vorhofs ausfindig zu machen.

2.2 Untersuchungsablauf

Nach der stationären Aufnahme der Patienten wurde ein diagnostisches Programm durchgeführt: Anamnese, körperliche Untersuchung, Ruhe-EKG, Kardio-CT/MRT, Routinelabor inklusive Schilddrüsendiagnostik und transthorakale sowie transösophageale Echokardiographie.

2.2.1 Transthorakale Echokardiographie

Zur Bestimmung von Herzstrukturen und Pumpfunktion sowie möglicher Klappenvitien wurde eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Der antero-posteriore systolische maximale Durchmesser des linken Vorhofs, der enddiastolische (LEDD) und endsystolische (LESD) Durchmesser des linken Ventrikels und die endsystolische Wanddicke des interventrikularen Septums (IVSD) wurden im M-Modus nach Standardverfahren in parasternaler Anlotung ausgemessen. Im 2D-Modus wurde die planimetrische Fläche des linken Vorhofs (LAA), der linksatriale Diameter (LAD) sowie auch Form, Größe, Kontraktilität und volumetrische Ejektionsfraktion (EF) der linken Kammer ausgewertet. Zum Schluss wurden im Farbdoppler die diastolische Funktion und die Klappenvitien mit drei entsprechenden Schweregraden (leicht, mittelschwer und schwer) geprüft.

2.2.2 Transösophageale Echokardiographie

Zum Ausschluss von Thromben im linken Atrium erhielt jeder Patient eine transösophageale Echokardiographie (TEE). Thromben können sowohl direkt durch die Katheterintervention losgelöst werden als auch nach Konvertierung in einen Sinusrhythmus durch die Kontraktion des linken Vorhofs freigesetzt werden. Um thrombembolische Komplikationen während und nach der Ablation zu verhindern, müssen daher intrakavitäre Thromben vor Intervention unbedingt ausgeschlossen werden. Zudem wurden die Patienten mindestens vier Wochen vor Ablation antikoaguliert. Außerdem wurden die einsehbaren Pulmonalvenen vor und nach Ablationsbehandlung vermessen und die Strömungsgeschwindigkeit bestimmt, um Stenosierungen ausschließen zu können.

2.3 Kardiale Bildgebung

2.3.1 Magnetresonanztomographie

Alle Patienten wurden vor einem MRT detailliert über die Besonderheiten der Untersuchungsmethode, mögliche Risiken des MRT und eventuelle Nebenwirkungen des verwendeten Kontrastmittels aufgeklärt. Die erforderlichen end-expiratorischen Atemmanöver wurden erklärt und geübt. Die Technik der Magnetresonanztomographie wurde in früheren Studien im Detail beschrieben [110].

Die MRT-Bildgebung wurde mit einem 1,5 Tesla MR-System (Magnetom Avanto®, Siemens Healthcare™, Erlangen, Germany), das mit einer 32-Kammern-Spule ausgestattet war, angefertigt. T1-gewichtete 3D-fast-spoiled-Gradienten-Echo-Sequenzen (FS-3D-SPGR) wurden verwendet, um die Anatomie des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen Kontrastbetonend mittels Angiographie darzustellen. Im Anschluss an eine Test-Bolus Acquisition, um die Transportzeit zum linken Vorhof zu bestimmen, wurde 0,1mmol/kg Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Schering AG™) mit einer Flussgeschwindigkeit von 2ml/s injiziert. Die folgenden Parameter wurden für die MRA-Sequenz benötigt, die zweimal während eines einzigen Atemzuges wiederholt wurde:

Repetitionszeit (TR)	3,12 ms
Echozeit (TE)	1,18 ms
Flipwinkel	25°C
Gesichtsfeld	350 mm
Bild-Matrix	269 x 384
Schichtdicke	1,2 mm
Aufnahmezeit	12 s

Tabelle 5: Technische Parameter der Magnetresonanztomographie

Um Bilder des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen zu rekonstruieren, nutzte man bildgebende Nachbearbeitungen wie MPR (Multiplanare Rekonstruktion) oder MIP (Maximum/Minimum Intensity Projection).

2.3.2 Computertomographie

Die Technik der Computertomographie wurde ebenfalls in früheren Studien im Detail beschrieben [110].

Man verwendete einen 16-Zeilen CT-Scanner (Somatom Sensation 16®, Siemens Healthcare™, Erlangen, Germany) mit folgenden Beschaffenheiten: Kollimation, 16×0.75 mm; Rotationszeit, 0.5 s; Pitch, 1.25; Röhrenspannung, 120 kV; modulierte Röhrenstrom-Zeitprodukt 50–200 mAs.

100 ml eines nicht-ionischen jodhaltigen Kontrastmittels (Iohexol®, Accupaque 300®, Amersham Health™) wurden mit einer Durchflußrate von 3 ml/s i.v. injiziert. Um eine optimale Kontrastverstärkung im linken Vorhof und den Pulmonalvenen zu erhalten, hat man mit der Durchleuchtung erst 30 s nach Applikation des Kontrastmittels begonnen. Die Rekonstruktion der Rohdaten erfolgte mit einer effektiven Schichtdicke von 2 mm in axialer und koronarer Ebene unter Verwendung eines weichen Rekonstruktionskernels.

2.4 Messung des linksatrialen Diameters (LAD) und linksatrialen Volumens (LAV)

Die MRT bzw. CT- Bilder wurden von einer einzelnen Person analysiert, die die Ergebnisse der Ablation und der klinischen Nachuntersuchung, sowie jegliche Vorerkrankungen nicht kannte. Man umkreiste per Hand die Querschnittsfläche des linken Vorhofs in jeder einzelnen Schicht, angefangen vom Dach des Vorhofs bis zur Mitralklappe, wobei man aber die Öffnungsfläche der Segelklappen ausschloss. Aufpassen musste man, dass man die Pulmonalvenen sowie das linke Herzohr am Übergang von LA Wand zur Pulmonalvene bzw. zum LAA (Vorhofohr) abschnitt. Die LA Flächen wurden automatisch berechnet. Das LAV erhielt man durch Summierung der LA Flächen und anschließender Multiplikation mit dem Abstand zwischen den Schichten. Diese Methode wurde schon in früheren Studien angewandt und liefert eine gute Näherung der tatsächlichen Größe des linken Vorhofs. Dies konnte durch postmortale Schätzung bestätigt werden. Der LAD wurde echokardiographisch in der parasternalen langen Achse, die LA Fläche im Vierkammerblick und die Ejektionsfraktion mittels Simpson's Methode ermittelt.

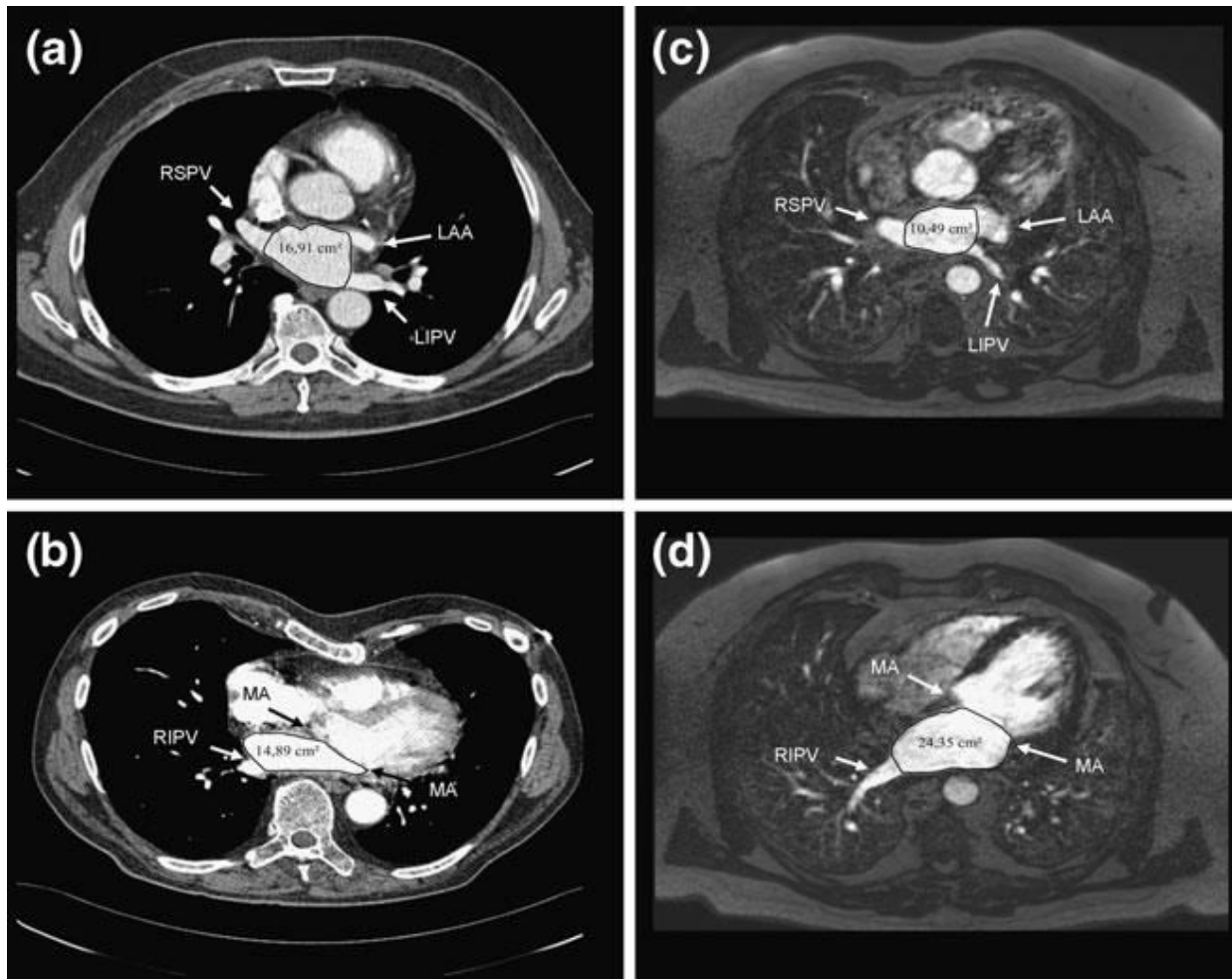


Abbildung 4: LAV-Messung: (a) u. (b) CT-Bilder; (c) u. (d) MRT-Bilder

2.5 Pulmonalvenenisolation mit PVAC

Bei allen Patienten wurde vor der Katheterablation ein transösophageales Echo durchgeführt, um das Vorhandensein intrakardialer Thromben auszuschließen. Die Katheterablation von Vorhofflimmern wird in den meisten Zentren unter einer milden Sedierung durchgeführt, hierbei kommen vor allem Midazolam, Fentanyl sowie Propofol zum Einsatz. Eine Ablation in Intubationsnarkose erfolgt selten. Über die rechte V. femoralis verschaffte man sich Zugang zum venösen Gefäßsystem. Über die linke V. femoralis sondierte man mit einem achtpoligen diagnostischen Katheter den Koronarsinus zur Aufzeichnung von Elektrogrammen und für das atriale Pacing. Sobald man den linken Vorhof durch transseptale Punktion erreicht hat, leitete man die systemische Antikoagulation mit intravenöser Gabe von Heparin ein, um eine aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von 300-350 s zu erreichen. Eine neuartige bildgebende Methode für die Pulmonalvenenisolation wurde angewandt: die Rotations-Angiographie (RTA) und die daraus resultierende dreidimensionale Atriographie (3D-ATG). Somit konnte der linke Vorhof dreidimensional rekonstruiert (EP navigator,

Philips Healthcare, Hamburg, Germany) werden. Die Pulmonalvenenisolation PVI wurde mit dem Pulmonalvenen-Ablations-Katheter (PVACTM, Medtronic, MN, USA) durchgeführt.

Das Verfahren der Pulmonalvenenisolation mithilfe des PVAC-Katheters wurde in vorherigen Studien beschrieben [106,107,108,109,110]. Der PVAC-Katheter ist ein neuartiger dekapolarer Ablationskatheter, der in Verbindung mit dem Arbeitszykluskontrollierten GENiusTM- Multikanal-HF Ablationsgenerator eingesetzt wird. Das System erfordert keine dreidimensionale Bildgebung. Auf der Spitze des PVAC- Katheters sitzt eine hufeisenförmige Spirale mit einem Durchmesser von 25 mm. Nachdem man das atriale Septum punktiert hat, kann der Katheter durch diese spezielle Form genau an die Einmündung der Lungenvenen in den Vorhof angelegt werden. Auf der Spirale sind in regelmäßigem Abstand zueinander zehn Platin-Elektroden angebracht. In einer Ablation von ungefähr 60 Sekunden Dauer veröden diese Elektroden einen großen, hufeisenförmigen Bereich mit Radiofrequenz-Energie, die eine Temperatur von 60°C erzeugt. Im Anschluss wird der Katheter gedreht und weiteres Gewebe vernarbt. Zunächst wird über alle 10 Elektroden in einem Energieoszillationsverhältnis bipolar/unipolar von 4:1 Radiofrequenzenergie abgegeben. Falls jedoch bei mehrfacher Anwendung keine Isolation der Pulmonalvenen erreicht werden konnte, abladierte man mit einem Energieverhältnis 2:1, um tiefere Verödungen zu erzeugen. Abladiert wurde solange, bis die Isolation aller Pulmonalvenen erfolgreich war. Bestätigt wurde dies durch das Verschwinden der pulmonalvenösen Signale im atrialen Elektrogramm.

2.6 Follow-up

Eine Katheterablation wurde bei Patienten mit und ohne vorausgegangene Antiarrhythmika (AAD) Therapie (Klasse I/III) durchgeführt. Bei allen Patienten, die eine pharmakologische Therapie mit Antiarrhythmika erhalten haben, wurde die Medikation für einen Monat fortgesetzt und dann beendet. Die Mehrheit der Patienten erhielt nach der Pulmonalvenenisolation β -Blocker. In den ersten vier Wochen nach Ablation können sowohl bei erfolgreich abladierten Patienten als auch bei nicht erfolgreich Abladierten Episoden von VHF auftreten. Dies wird als „blanking period“ bezeichnet. Die Patienten wurden in Follow-ups nach 1,3,6 Monaten und danach alle 6 Monate untersucht. Außerdem mussten die Patienten Tagebuch über die Dauer und die Häufigkeit ihrer Symptome führen. Zusätzlich bekamen sie bei jeder Nachuntersuchung ein 72-Stunden-LZEKG, um asymptomatisches VHF aufzudecken. Rezidivierendes VHF wurde definiert als jegliche dokumentierte Episode von VHF, die länger als 30s dauerte.

2.7 Erhebung der Daten

Die Daten wurden präinterventionell, periinterventionell, am Entlassungstag sowie zu den Nachuntersuchungsterminen erhoben. Es erfolgte jeweils die Aufzeichnung eines EKGs, eine echokardiographische Untersuchung und die Erfragung allgemeiner Patientendaten und anamnestischer Daten. Außerdem wurde vor Ablation bzw. nach Ablation jeweils ein Kardio-MRT bzw. CT angefertigt. Es wurden nur Patienten ohne Vorablation eingeschlossen. Die erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert.

Folgende Daten wurden präinterventionell erhoben:

- Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Körperoberfläche
- Art und Dauer des Vorhofflimmerns in Monaten
- Echokardiographische Daten
- Daten ermittelt mithilfe MRT/CT (LAV)
- Kardiovaskuläre Nebendiagnosen (Koronare Herzerkrankung (KHK), Hypertonus, Klappenvitien, Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Diabetes mellitus (DM), Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Bodymassindex (BMI))
- Antiarrhythmische Vormedikation (Antiarrhythmika Klasse I-IV nach Vaughan Williams)

Die periinterventionell erhobenen Parameter umfassten:

- Ablationsverfahren, Prozedurdauer, DL Dauer, Flächendosis, Energieverhältnis
- Elektrokardiographische Daten, samt Herzfrequenz, QRS-Dauer und Lagetyp
- Echokardiographische Daten

Die bei der Entlassung erhobenen Daten umfassten:

- Medikation bei Entlassung (Antiarrhythmika Klasse I-IV nach Vaughan Williams)
- Antikoagulation bei Entlassung (Phenprocoumon, unfractioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin)

Im Nachbeobachtungszeitraum erfolgte bei jedem Patienten eine transthorakale echokardiographische Untersuchung, es wurde jeweils ein EKG aufgezeichnet und ein 72-Stunden –EKG angelegt. Außerdem wurde eine Kardio MRT/CT-Bildgebung angefertigt. Anamnestische Daten, einschließlich der antiarrhythmischen Medikation wurden erfragt.

2.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der unterschiedlichen Parameter erfolgte mit Excel, mit GraphPad Prism 5 sowie dem Statistikprogramm SPSS 20.0. Zuerst erfolgte eine deskriptive Statistik, wobei für die metrischen Daten die Anzahl (n), Mittelwert und Standardfehler berechnet wurden. Die Nominalen Daten wurden in absoluten und relativen Werten angegeben. Die metrischen Daten wurden anhand des Kolmogorov-Smirnoff Index auf Normalverteilung überprüft. Der Vergleich normalverteilter, nicht verbundener Stichproben erfolgte mittels gepaartem oder ungepaartem t-Test. So wurde die Volumenveränderung des linken Vorhofs von prä auf post Ablation jeder Gruppe mithilfe des gepaarten t-Tests ermittelt. Der Vergleich der relativen Volumenveränderungen des linken Vorhofs zwischen den Gruppen erfolgte mittels ungepaarten t-Test. Um potentielle Prädiktoren für die Volumenveränderung des linken Vorhofs nach Ablation aufzuzeigen, wurde eine univariate Regressionsanalyse durchgeführt. Folgende Variablen wurden für die univariate Analyse ausgewählt: Alter, Geschlecht, BMI, Hypercholesterinämie, DM Typ II, Nikotin, KHK, arterielle Hypertonie, LVH, VHF-Typ (paroxysmal oder persistent), Dauer von VHF vor Ablation, Vorhofflimmerlast (Häufigkeit und Dauer jeder einzelnen Vorhofflimmerepisode), primäres VHF, Ergebnis der Ablation, sowie das linksatriale Volumen (LAV) vor Ablation. Prädiktoren mit $p < 0,05$ wurden außerdem multivariat analysiert. Bei allen Verfahren wurden Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als fünf Prozent ($p < 0,05$) als signifikant akzeptiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Für die Studie wurden 65 Patienten im Alter zwischen 33 und 81 Jahren ausgewählt, die sich zur Behandlung von paroxysmalem und persistentem Vorhofflimmern im Zeitraum zwischen Oktober 2007 und Oktober 2010 einer Radiofrequenzablation unterzogen hatten. Von der Studie ausgeschlossen wurden fünf Patienten mit folgenden Gründen: vier aufgrund schlechter Bildqualität, ein Patient wegen eines klinisch relevanten Vorhofseptumdefektes.

Folglich wurden 60 Patienten in die statistische Analyse miteingeschlossen. Das untersuchte Kollektiv besteht nun zu 53,3% (n=32) aus Männern und 46,7 % (n= 28) aus Frauen. Das durchschnittliche Alter liegt bei $62 \pm 1,4$ Jahren.

Tabelle 6 führt die wesentlichen Merkmale der untersuchten Patienten im Detail auf. Vor Ablation wurde bei 34 Patienten ein MRT und bei 26 ein CT angefertigt. Nach $140 \pm 9,5$ Tagen im Mittel nach Ablation bekamen 23 Patienten ein MRT und 37 Patienten ein CT. Mitaufgenommen in die Studie wurden all diejenigen Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Bildgebung vor Ablation und nach Ablation mindestens 40 Tage beträgt.

	Alle Patienten (n=60)
Alter (Jahre)	$62,05 \pm 1,4$
Geschlecht: männlich/weiblich	n = 32 (53,3%) / n= 28 (46,7%)
BMI (kg/cm ²)	$28,58 \pm 0,6$
Diabetes mellitus	n = 5 (8,3%)
Hypertonie	n = 32 (53,3%)
KHK	n = 12 (20%)
LVH	n = 10 (16,67%)
Lone AF	n = 25 (41,67%)
Nikotin	n = 13 (21,7%)

Tabelle 6: Klinische Parameter der Patientenpopulation

	Prä Ablation	Post Ablation
LA Diameter (mm) (n= 26)	45,46 ± 1,18	43,12 ± 1,23
LA Fläche (cm²) (n=7)	24,71 ± 1,66	24,29 ± 1,41
LV-Ejektionsfraktion (EF,%) < 55%	4	2
Fractional Shortening(FS) (n=23)	35,83 ± 1,58	39,70 ± 0,94

Tabelle 7: Echokardiographische Parameter des Patientenkollektivs

	Alle Patienten (n=60)
Dauer des Vorhofflimmerns (Monate)	
x < 12	n = 10 (19,2%)
12 ≤ x < 24	n = 3 (5,8%)
X ≥ 24	n = 39 (75%)
Häufigkeit der Vorhofflimmerepisoden	
≤ 1 / Jahr	n= 0
1 / Monat	n= 7 (23,4%)
1/ Woche	n= 9 (30%)
3/ Woche	n= 11 (36,6%)
1/ Tag	n= 3 (10%)
Und Dauer der Vorhofflimmerepisoden	
< 1 Stunde	n= 2 (5,7%)
1-12 Stunden	n= 16 (45,7%)
12-48 Stunden	n= 9 (25,7%)
2-7 Tage	n= 3 (8,6%)
7-30 Tage	n= 1 (2,9%)
> 30 Tage	n= 4 (11,4%)
Typ des Vorhofflimmerns	
- paroxysmal	n= 44 (73,33 %)
- persistent	n= 16 (26,67 %)
Präinterventionelle AAD	
0 AAD	n= 4 (6,7%)
1 AAD	n = 34 (56,7%)
2 AAD	n = 21 (35,0 %)
3 AAD	n = 1 (1,7%)

Tabelle 8: Vorhofflimmeranamnese der Patienten

Erfolgreiche Ablation	n= 45 (76,3%)
nicht erfolgreiche Ablation (klinisch/LZ-EKG)	n= 14 (23,7%)
Reablation	n=11 (18,6%)
Mittlere Follow-up Time	19,18 ± 1,43 Monate

Tabelle 9: Follow-up Time und Erfolg der Ablation

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Die behandlungspflichtige arterielle Hypertonie stellt mit 53,3% die häufigste vorkommende kardiovaskuläre Vorerkrankung dar. Die Blutdruck (RR) Werte im Mittel bei Aufnahme der Patienten betrugen systolisch $131 \pm 1,9$ mmHg und diastolisch $78 \pm 1,5$ mmHg.

Transthorakale Echobefunde

Die LA-Fläche bzw. der LA-Diameter wurden zur Evaluierung der Größe des linken Vorhofs mittels transthorakaler Echokardiographie bestimmt. Bei den meisten Patienten wurde anstatt der EF in % die systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels beschrieben. Zudem bestimmte man die linksventrikuläre systolische Verkürzungsfraction FS (*Fractional Shortening*).

Vorhofflimmeranamnese

Im Mittel bestand seit mehr als 24 Monaten Vorhofflimmern. Bei 25% (n=13) war die Dauer von Vorhofflimmern kleiner 24 Monate, 75 % (n=39) wiesen eine Dauer von mehr als 24 Monate auf.

Die medikamentöse Behandlung des Vorhofflimmerns vor Ablation bestand aus den folgenden Antiarrhythmika: Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol und Disopyramid. Zur Frequenzkontrolle wurden β -Blocker eingesetzt. 34 (56,7%) Patienten hatten nur ein Antiarrhythmikum genommen. 21 (35%) Patienten wurden im Verlauf mit zwei verschiedenen Präparaten behandelt. Ein Patient (1,7%) mit drei AADs. Vier Patienten (6,7%) waren nicht antiarrhythmisch vorbehandelt.

Ablationsprozedur

Zur Therapie des paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmerns wurde bei 60 Patienten eine Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt. Abladiert wurde mit einem PVAC – Katheter.

Klinisches Outcome

Der Nachbeobachtungszeitraum lag im Mittel bei $19 \pm 1,4$ Monate. Ein Patient kam aufgrund mangelnder Compliance nach dem 3 Monate Follow-up zu keinen weiteren Nachbeobachtungs-Terminen. Anhand fehlender klinischer Symptome und 72-Stunden-LZ - EKGs konnte gezeigt werden, dass von den 59 Patienten 45 Patienten (76,3%) erfolgreich abladiert wurden und vorhofflimmerfrei waren. Von diesen 45 Patienten hatten 22 (48,9%) primäres Vorhofflimmern ohne jegliche strukturelle Herzerkrankung. Bei 11 (18,3%) Patienten wurde eine Reablation durchgeführt. Es gab keine größeren Komplikationen.

3.2 Messungen des Linksatrialen Diameters (LAD), der Linksatrialen Fläche (LAA) und des Linksatrialen Volumens (LAV)

Prä-Ablation:

LAD und LAA wurden mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) bestimmt.

Die Patientenpopulation wies eine große Streubreite der gemessenen LA-Dimensionen auf: die LA-Durchmesser aller Patienten betrugen Werte zwischen 29 mm und 57 mm, die LA Flächen maßen zwischen 17 cm^2 und 33 cm^2 . Der mittlere LAD, gemessen in der parasternalen langen Achse, und die mittlere LAA im Vierkammerblick, waren $45,46 \pm 1,18$ mm und $24,71 \pm 1,66 \text{ cm}^2$. Die Messwerte für das mittlere LAV konnten im Kardio-MRT/CT ermittelt werden. Die totale Strahlenbelastung wurde in der effektiven Dosis auf 3,77 mSv berechnet. Vor Ablation war das mittlere LAV in der gesamten Patientenpopulation $89,31 \pm 3,8$ ml mit einer Bandbreite von 31,4 ml bis 189,3 ml.

Post-Ablation:

Analog bestimmte man LAD, LAA und LAV post Ablation. LA-Durchmesser aller Patienten betrugen Werte zwischen 30 mm und 57 mm, die LA Flächen maßen zwischen 19 cm^2 und 32 cm^2 . Es ergab sich ein mittlerer LAD und eine mittlere LAA von $43,12 \pm 1,23$ mm und $24,29 \pm 1,41 \text{ cm}^2$. Das LAV nach Ablation reichte von 27,3 ml bis 162,8 ml. Man ermittelte ein mittleres LAV von $79,45 \pm 3,60$ ml.

Die LAV prä und post Ablation dienten zur Beurteilung der Änderung der Größe des linken Vorhofs nach der Ablationsprozedur.

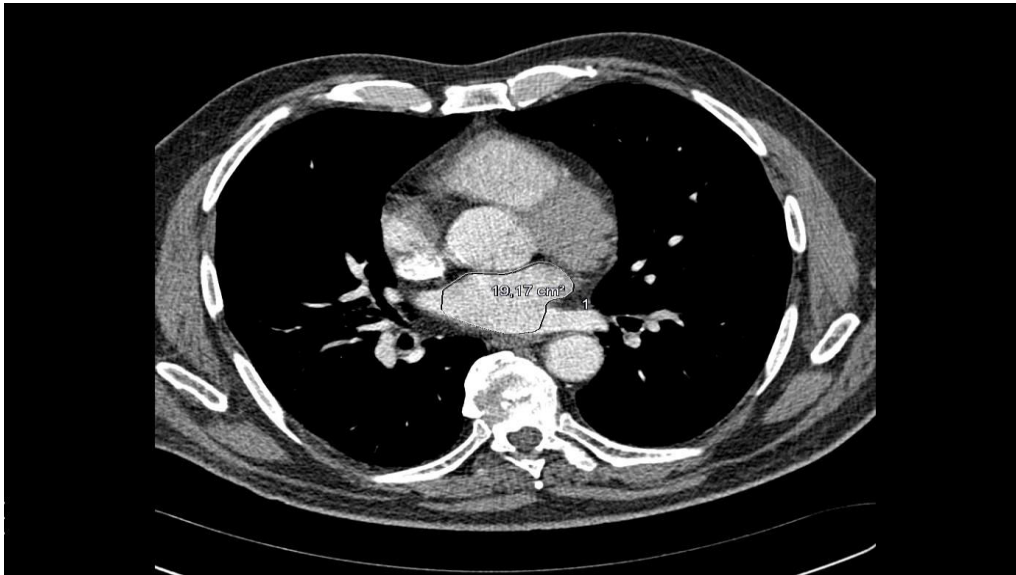


Abbildung 5: Beispiel für LAV-Messung, CT-Bild von Patient X prä Ablation: Fläche 19,17 cm²

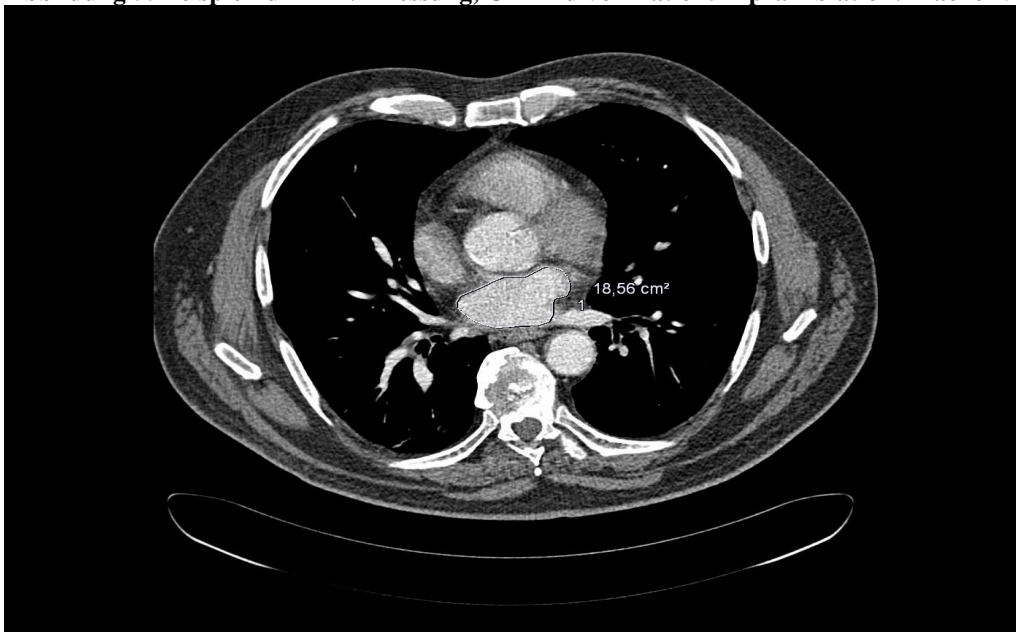


Abbildung 6: Beispiel für LAV-Messung, CT Bild von Patient X post Ablation: Fläche 18,56 cm²

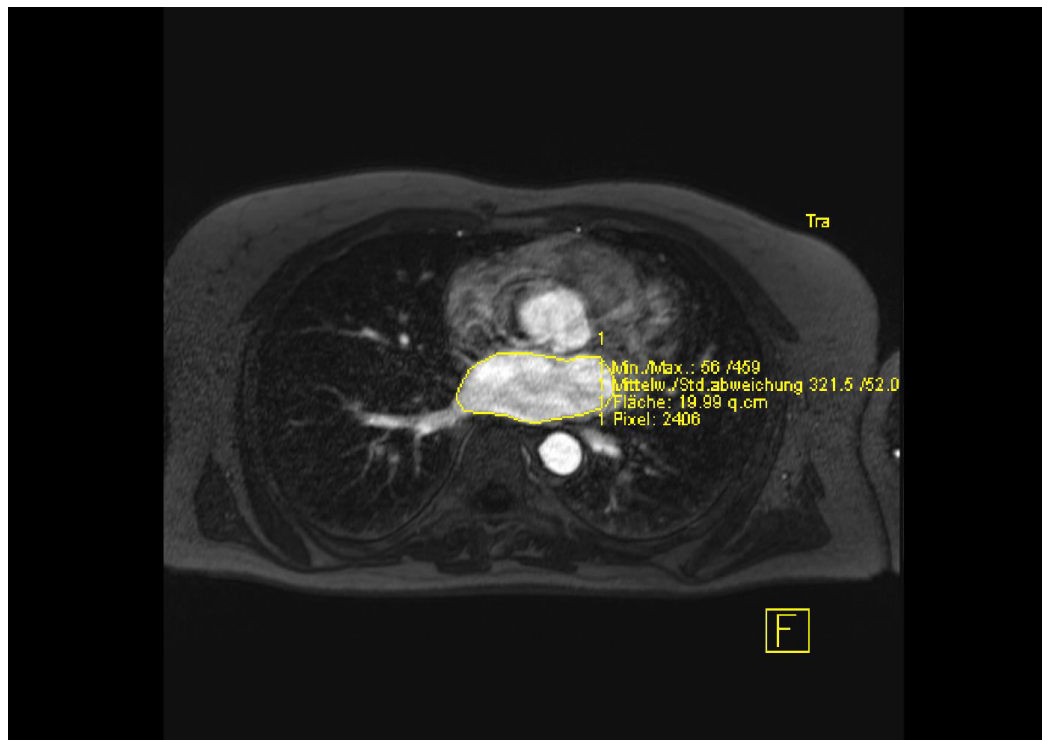


Abbildung 7: Beispiel von LAV-Messung, MRT-Bild von Patient Y prä Ablation: 19,99 cm²

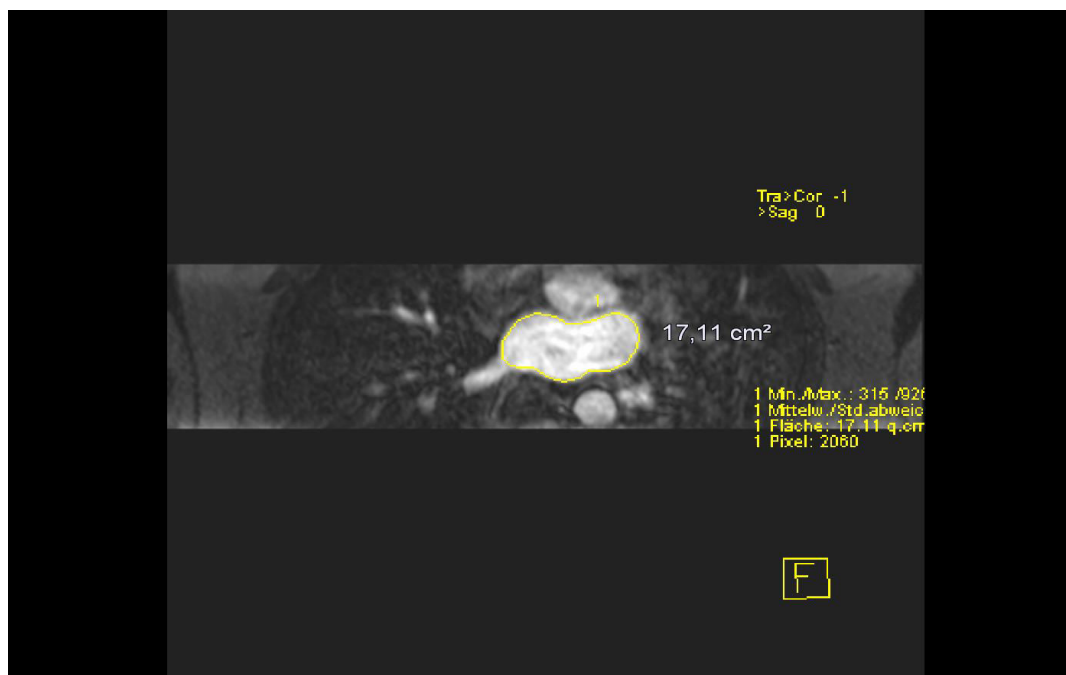


Abbildung 8: Beispiel für LAV-Messung: MRT-Bild von Patient Y post Ablation: 17,11 cm²

3.3 Vergleich der LA-Größen-Messungen zwischen Kardio-MRT/CT und Echokardiographie prä und post Ablation

Da die echokardiographischen Parameter LAD/LAA nicht bei allen Patienten prä und post Ablation ermittelt wurden, konnten nur diejenigen Patienten in die Mittelwertsberechnung bzw. in den Vergleich der LA-Größen-Messungen zwischen Kardio-MRT/CT und Echokardiographie miteinbezogen werden, deren Parameter sowohl prä als auch post Ablation bekannt sind.

Es zeigte sich, dass der echokardiographische mittlere LA-Diameter, der aus den Werten von 26 Patienten gebildet wurde, von $45,46 \pm 1,18$ mm auf $43,12 \pm 1,23$ mm um -5,15 % abnahm. Berechnete man aus den LA-Volumina dieser 26 Patienten das mittlere LAV prä und post Ablation, so stellte man einen mittleren Volumenrückgang des linken Atriums von $100,69 \pm 6,04$ ml auf $90,85 \pm 5,40$ ml um -9,77 % fest. Vergleich man die mittleren LAA, die sich aus den Werten von 7 Patienten zusammensetzen, prä und post Ablation miteinander, nahm die Fläche des linken Vorhofs nur minimal von $24,71 \pm 1,66$ auf $24,29 \pm 1,41 \text{ cm}^2$ um -1,7 % ab. Die LA-Volumina der 7 Patienten ergaben ein mittleres LAV von $112,9 \pm 8,24$ ml prä Ablation und $107,39 \pm 8,66$ ml post Ablation. Der Volumenrückgang betrug -4,8 %.

Diese Differenz lässt sich z.B. auf die ungenauere ein- bzw. zweidimensionale Messung der LA-Größen im TTE zurückführen.

3.4 Reverses Remodeling des linken Vorhofs ?

3.4.1 Vergleich der prä- und postprozeduralen LAV

Um Gruppenvergleiche mittels t-Test durchführen zu können, wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Klinik in mehrere Gruppen unterteilt. Zur Gruppe der lone AF Patienten (n=25) gehören all diejenigen Patienten, die keine Koronare Herzerkrankung, keinen Hypertonus, keine Linksventrikuläre Herzhypertrophie ($\text{IVSd} > 11/12$ mm) und keine gravierenden Herzklappenvitien (bis Grad II) aufweisen. Eine weitere Gruppe sind Patienten mit arterieller Hypertonie (n= 32). Dann gibt es die Gruppe mit Patienten, die an einer KHK leiden (n=12). Zudem erstellte man eine Gruppe mit Linksventrikulärer Hypertrophie infolge der arteriellen Hypertonie (n=10). Betrachtet man die Daten hinsichtlich des Erfolgs der PVI mit dauerhafter Wiederherstellung des SR, erstellte man eine Gruppe mit den erfolgreich abladierten Patienten (n= 45) und eine Gruppe von Patienten mit VHF-Rezidiven (n=14). Der Erfolg wurde erst nach einer 3-monatigen Blanking-Periode (Stabilisation) beurteilt. Stellte man bei Patienten über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten einen stabilen Sinusrhythmus fest, wurden sie als erfolgreich abladiert klassifiziert. Traten VHF-Episoden

von >30 s auf, wertete man dies als VHF-Rezidiv. Außerdem erstellte man eine Untergruppe von Patienten, die primäres VHF aufwiesen und zugleich erfolgreich ablatiert wurden (n=22) und eine Untergruppe von Patienten mit arterieller Hypertonie (n= 14), die zugleich erfolgreich ablatiert wurden. Bezüglich der Art des Vorhofflimmerns ergaben sich zwei Gruppen: die Gruppe der Patienten mit paroxysmalem VHF (n= 44) sowie die Gruppe mit persistentem VHF (n=16). Schließlich teilte man die Daten entsprechend der Dauer von VHF entweder der Gruppe mit Dauer < 24 Monate (n=13) oder der Gruppe mit Dauer \geq 24 Monate (n=39) zu.

Innerhalb einer Gruppe wurden die vor und nach einer Ablation erhobenen LAV-Werte als normalverteilte metrische Daten in Bezug auf ihren signifikanten Unterschied mit dem t-Test für abhängige Stichproben berechnet. Zum statistischen Vergleich der relativen Volumenänderungen der verschiedenen Gruppen untereinander wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Vergleich man die LAV prä und post Ablation aller Patienten (n=60) miteinander, konnte eine signifikante Abnahme der Größe der linken Vorhöfe ($p= 0,0001$) festgestellt werden. Das mittlere LAV reduzierte sich von $89,31 \pm 3,86$ ml vor Ablation auf $79,45 \pm 3,63$ ml nach Ablation. Die mittlere relative Volumenveränderung betrug $-9,54 \pm 2,21$ %.

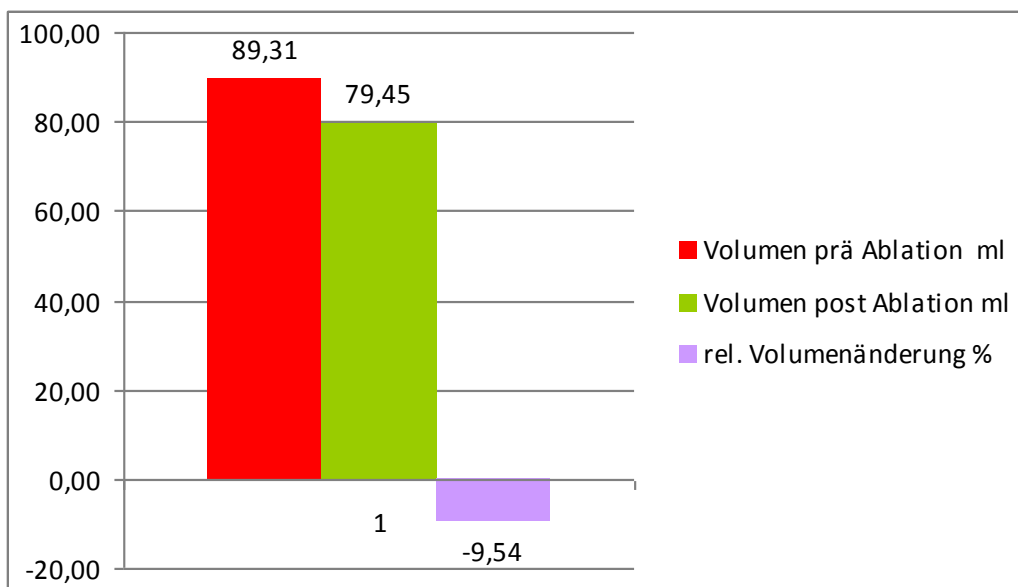


Abbildung 9: Vergleich der mittleren LA-Volumina aller Patienten prä und post Ablation

In der Gruppe der Patienten mit primärem Vorhofflimmern (lone AF; n=25) nahm das LAV post Ablation am deutlichsten ab ($p = 0,0001$). Das mittlere LAV prä Ablation war $88,83 \pm 6,81$ ml gegenüber $72,70 \pm 5,33$ ml post Ablation.

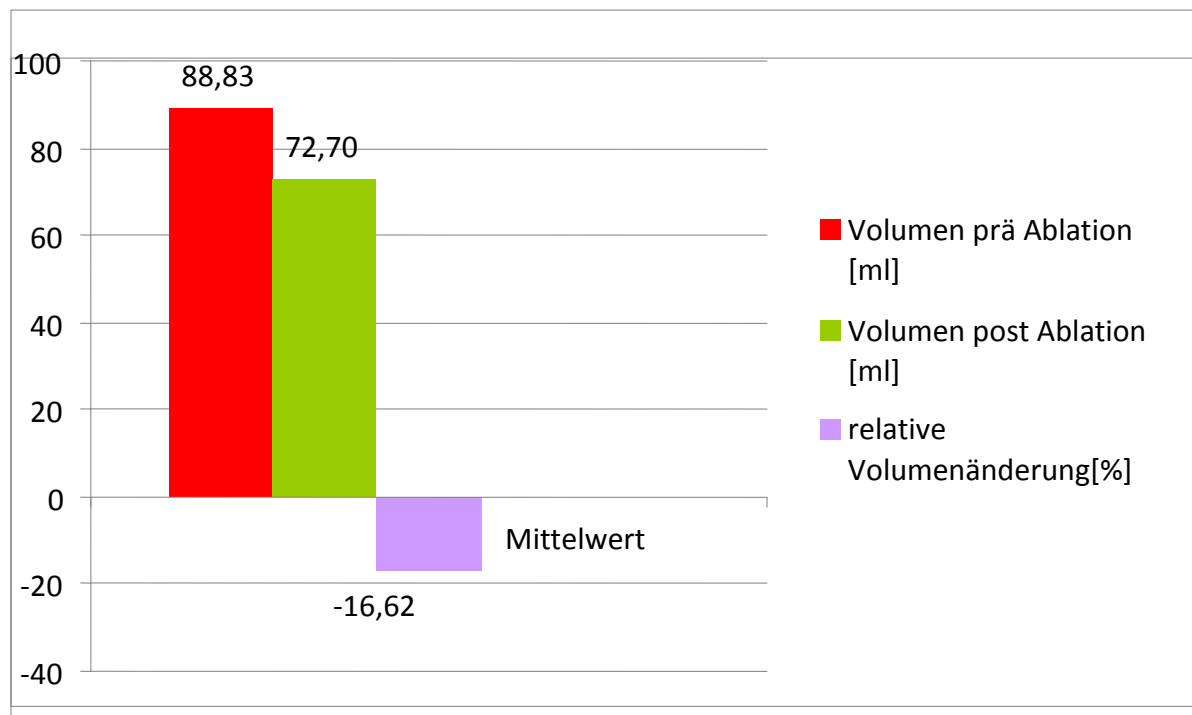


Abbildung 10: Vergleich der mittleren LA-Volumina der lone –AF Patienten prä und post Ablation

Bei Patienten mit KHK (n=12) konnte jedoch keine signifikante LAV-Änderung festgestellt werden ($p = 0,23$). Prä Ablation hat man ein mittleres LAV von $91,47 \pm 7,1$ ml gemessen, das auf $84,13 \pm 7,4$ ml post Ablation abnahm. Während man bei der lone AF Gruppe eine mittlere rel. Volumenänderung von $-16,62 \pm 2,79\%$ fand, war die mittlere rel. Volumenänderung bei Patienten mit KHK nur $-6,46 \pm 5,2 \%$.

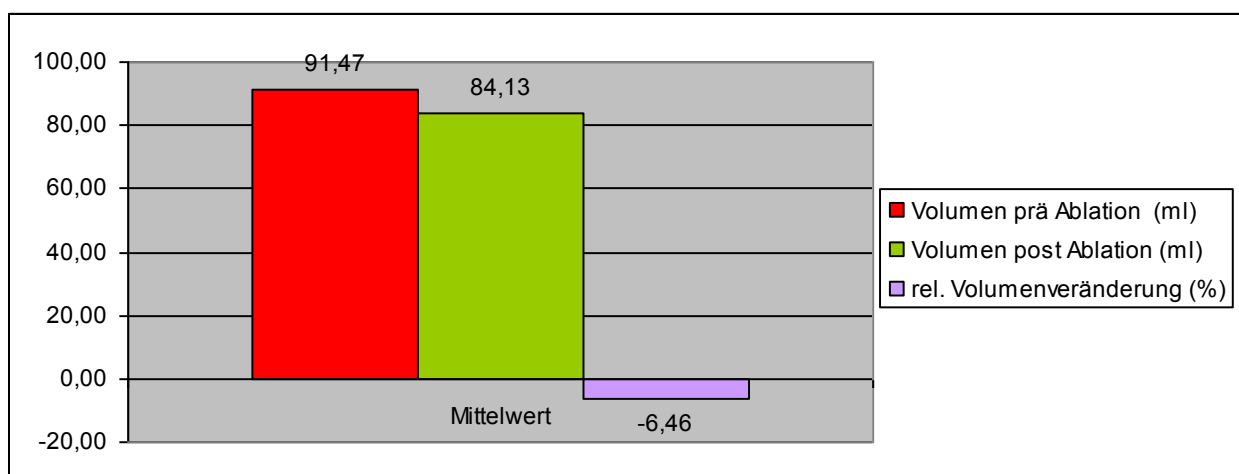


Abbildung 11: Vergleich der mittleren LA-Volumina der KHK Patienten prä und post Ablation

Untersuchte man bei den Patienten mit einer arteriellen Hypertonie (n=32) die mittleren LAV prä und post Ablation und deren relative Volumenveränderung, so zeigte sich, dass das mittlere Ausgangsvolumen von $89,01 \pm 4,84$ ml auf $86,66 \pm 5,05$ ml um $-1,84 \pm 2,37$ % abnahm ($p= 0,3$) und damit nicht statistisch signifikant ist. Verglichen mit der Gruppe der lone AF- Patienten ist die mittlere relative Volumenveränderung der beiden Gruppen untereinander statistisch signifikant ($p= 0,0002$).

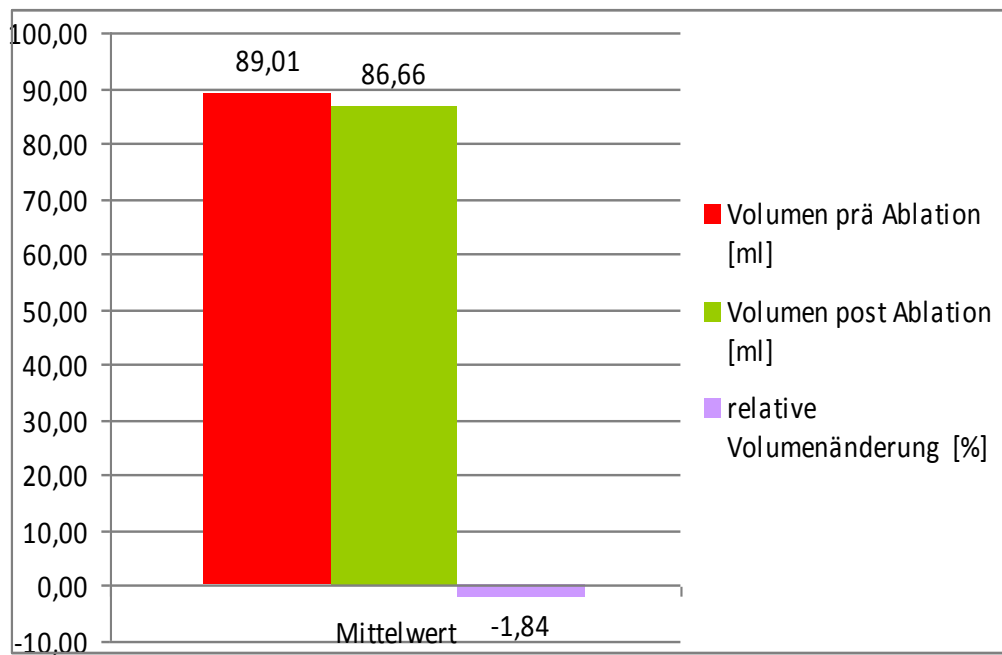


Abbildung 12: Vergleich der mittleren LA-Volumina der Patienten mit Hypertonie prä und post Ablation

Bei den Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie (n=10) infolge eines arteriellen Hypertonus konnte keine signifikante Volumenänderung erkannt werden ($p = 0,27$). Das mittlere LAV reduzierte sich von $86,28 \pm 5,45$ ml prä Ablation auf $83,05 \pm 5,3$ post Ablation.

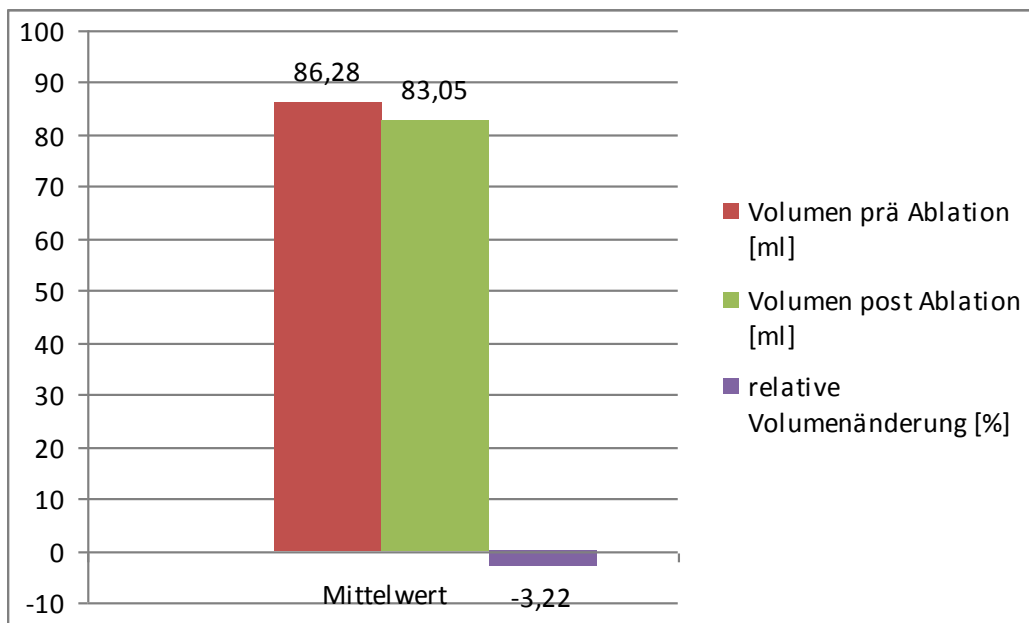


Abbildung 13: Vergleich der mittleren LA-Volumina der Patienten mit LVH infolge eines arteriellen Hypertonus prä und post Ablation

Der Unterschied zwischen den mittleren rel. Volumenänderungen dieser Gruppe verglichen mit der Gruppe der lone AF Patienten war statistisch signifikant ($p = 0,004$). Bei der Gruppe der Patienten mit LVH reduzierte sich das mittlere LAV um $-3,22 \pm 3,2 \%$ im Vergleich zu $-16,62 \pm 2,8 \%$ bei den lone AF Patienten.

Als deutlich signifikant ($p = 0,0001$) erwies sich die Volumenänderung bei den erfolgreich Abladierten ($n = 45$). Hier nahm das mittlere LAV von $85,21 \pm 4,5$ ml auf $72,46 \pm 3,72$ ml ab.

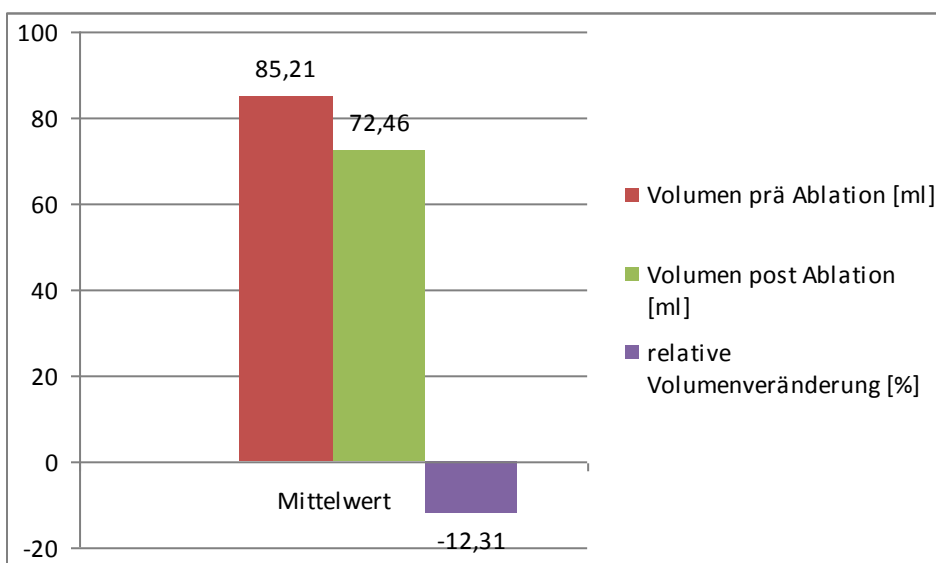


Abbildung 14: Vergleich der mittleren LAV der erfolgreich Abladierten Patienten prä und post Ablation

Bei den Patienten, die nicht erfolgreich abladiert (n=14) wurden, kam es zu keiner signifikanten Volumenreduktion ($p=0,72$). Prä Ablation hat man ein mittleres LA-Volumen von $102,75 \pm 6,80$ ml gemessen, nach Ablation $101,62 \pm 7,52$ ml.

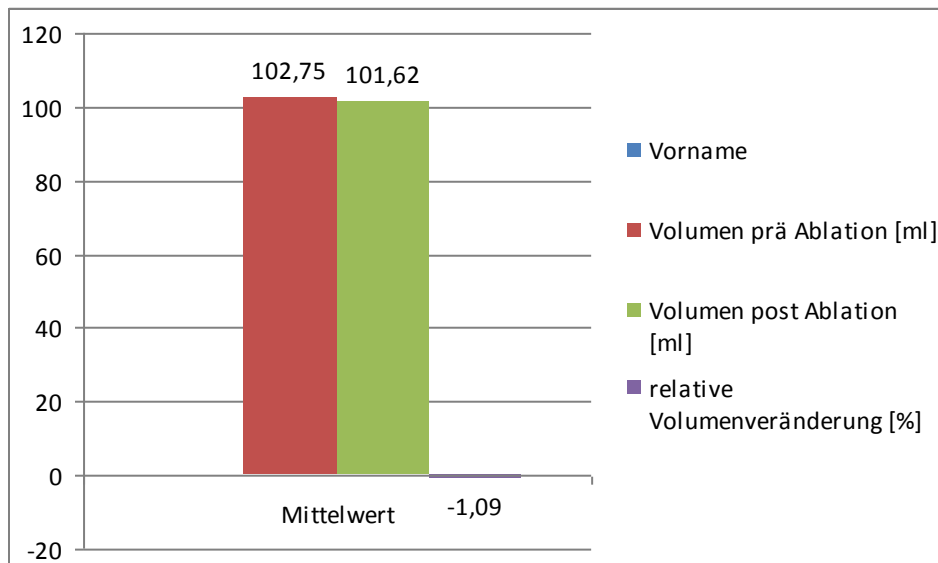


Abbildung 15: Vergleich der mittleren LAV der Patienten mit VHF-Rezidiven prä und post Ablation

Vergleich man die mittlere rel. Volumenänderung der erfolgreich Abladierten mit den nicht-erfolgreich Abladierten, ist der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,006$). Es zeigte sich bei den Patienten mit erfolgreicher Ablation eine mittlere rel. Volumenreduktion von $-12,31 \pm 2,73$ %, während bei den Patienten mit VHF-Rezidive das mittlere LAV nur minimal um $-1,09 \pm 2,77$ % abnahm.

Bei den Patienten mit paroxysmalem VHF (n=44) stellte man eine statistisch signifikante Volumenabnahme des linken Vorhofs fest ($p=0,0005$). Das mittlere LAV von $82,38 \pm 3,62$ ml prä Ablation nahm auf $73,69 \pm 3,65$ ml post Ablation ab.

Anders sah es bei der Gruppe von Patienten mit persistierendem VHF (n=16) aus. Hier war die Volumenänderung nicht signifikant ($p=0,058$). Von $108,4 \pm 9,1$ ml prä Ablation nahm das mittlere LAV auf $95,28 \pm 8,2$ ml ab. Jedoch ließ sich bei dem Vergleich paroxysmal versus persistierend kein signifikanter Unterschied ($p=0,98$) zwischen den mittleren rel. Volumenänderungen erkennen. Man ermittelte eine mittlere rel. Volumenreduktion des linken Vorhofs von $-9,5 \pm 2,44$ % bei Patienten mit paroxysmalem VHF und von $-9,65 \pm 5,08$ % bei persistierendem VHF.

In der Gruppe von Patienten bei denen VHF weniger als 24 Monate (n=13) dauerte, war der Rückgang der LA-Volumina statistisch signifikant ($p=0,04$). Das mittlere LAV reduzierte sich von $98,77 \pm 11,29$ ml um $-15,25 \pm 6,15$ auf $81,32 \pm 10,13$ ml. Bei Patienten mit einer

Dauer von ≥ 24 Monate nahm das LAV um $-5,76 \pm 2,23$ signifikant ab ($p= 0,0047$). Hier betrug das mittlere LAV prä Ablation $87,35 \pm 4,15$ ml und post Ablation $81,51 \pm 4,07$ ml.

Die Folgende **Tabelle 10** gibt eine Übersicht der mittleren LAV in ml und der rel. Volumenveränderung in % der verschiedensten Gruppen prä und post Ablation. Die p-Werte lieferte uns der gepaarte t-Test.

Gruppen	LAV prä Abl. [ml]	LAV post Abl. [ml]	Rel.Vol.änderung [%]	p-Wert ($p \leq 0,05$ signifikant)
Alle Patienten (n=60)	$89,31 \pm 3,86$	$79,45 \pm 3,63$	$-9,54 \pm 2,21$	0,0001
Lone AF (n=25)	$88,83 \pm 6,81$	$72,70 \pm 5,33$	$-16,62 \pm 2,79$	0,0001
KHK (n=12)	$91,47 \pm 7,1$	$84,13 \pm 7,4$	$-6,46 \pm 5,2$	0,23
Hypertonus (n=32)	$89,01 \pm 4,84$	$86,66 \pm 5,05$	$-1,84 \pm 2,37$	0,3
LVH (n= 10)	$86,28 \pm 5,45$	$83,05 \pm 5,3$	$-3,22 \pm 3,2$	0,27
Erfolgreich abladiert (n= 45)	$85,21 \pm 4,5$	$72,46 \pm 3,72$	$-11,44 \pm 2,73$	0,0001
VHF-Rezidive (n= 14)	$102,75 \pm 6,80$	$101,62 \pm 7,52$	$-1,59 \pm 2,77$	0,72
Lone AF + Erfolgreich abladiert (n= 22)	$84,45 \pm 6,87$	$67,37 \pm 4,74$	$-17,90 \pm 3,0$	0,0002
Hypertonus + Erfolgreich abladiert (n= 14)	$83,77 \pm 7,50$	$78,71 \pm 6,59$	$-3,28 \pm 0,32$	0,216
Paroxysmales VF (n=44)	$82,38 \pm 3,62$	$73,69 \pm 3,65$	$-9,5 \pm 2,44$	0,0005
Persistierendes VF (n=16)	$108,4 \pm 9,1$	$95,28 \pm 8,2$	$-9,65 \pm 5,08$	0,058
Dauer AF < 24 (n= 13)	$98,77 \pm 11,29$	$81,32 \pm 10,13$	$-15,25 \pm 6,15$	0,04
Dauer AF ≥ 24 Monate (n= 39)	$87,35 \pm 4,15$	$81,51 \pm 4,07$	$-5,76 \pm 2,23$	0,0047

Folgende **Tabelle 11** gibt eine Übersicht über die Vergleiche der mittleren relativen Volumenveränderungen zwischen den Gruppen. Die p-Werte liefert uns der unabhängige t-Test.

	p-Wert ($p \leq 0,05$ signifikant)
Lone AF versus KHK	0,01
Lone AF versus Hypertonus gesamt	0,0002
Lone AF versus LVH	0,04
Erfolgreich abladiert versus nicht erfolgreich abladiert	0,006
Lone AF + Erfolg versus Hypertonus +Erfolg	0,02
Paroxysmal versus persistierend	0,95
Dauer AF <24 versus ≥ 24 Monate	0,17

Um zu zeigen, dass die signifikante LAV-Abnahme bei den Patienten mit primärem Vorhofflimmern nicht auf die erfolgreich durchgeführte Ablation mit dauerhafter Wiederherstellung eines Sinusrhythmus zurückzuführen ist, reevaluierten wir den Effekt der verschiedenen Komorbiditäten in der Subgruppe mit allen erfolgreich abladierten Patienten (n=45). Somit führte man die ganzen t-Tests mit dem Filter „erfolgreich abladiert“ durch, wo alle Patienten, die VHF-Rezidive aufwiesen, ausgeschlossen wurden.

Die Gruppe von Patienten mit lone AF, die zugleich erfolgreich abladiert (n=22) wurden, zeigte eine höchst signifikante Abnahme des LA-Volumens ($p= 0,0002$). Das mittlere LAV mit $84,45 \pm 6,87$ ml vor Ablation nahm um $- 17,90 \pm 3,0 \%$ auf $67,37 \pm 4,74$ ml ab. Von den lone AF Patienten n=25 wurden 22 erfolgreich abladiert. Nur drei Patienten hatten VHF-Rezidive.

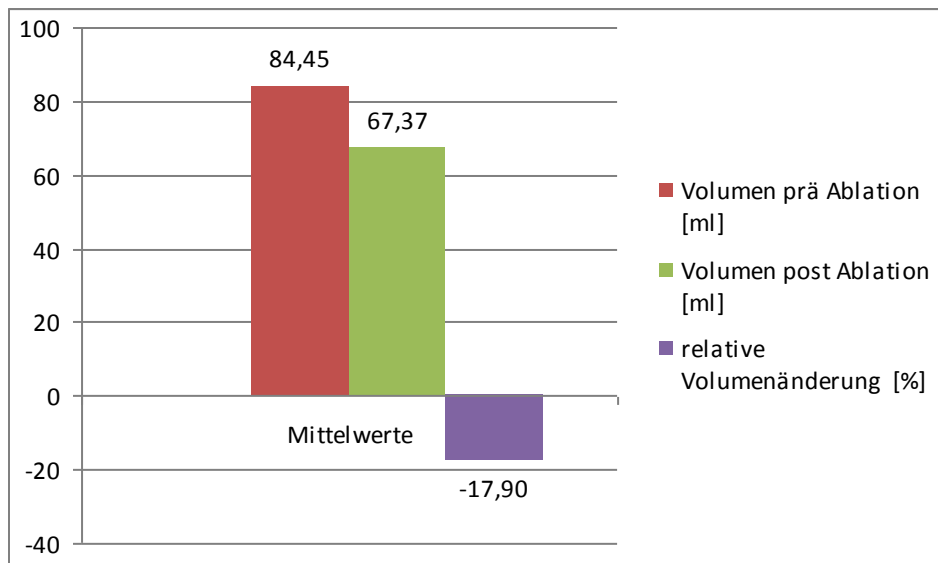


Abbildung 16: Vergleich der mittleren LAV der lone- AF Patienten, die zugleich erfolgreich abladiert wurden prä und post Ablation

Betrachtet man die Gruppe der Hypertonus Patienten, die erfolgreich abladiert (n=21) worden sind, stellt man keinen signifikanten Rückgang des LA-Volumina ($p=0,216$) fest. Das mittlere Ausgangsvolumen von $83,77 \pm 7,50$ ml nahm um $-3,28 \pm 0,32$ auf $78,71 \pm 6,59$ ml post Ablation ab. Von den 22 Hypertonus-Patienten wurden 15 Patienten erfolgreich abladiert.

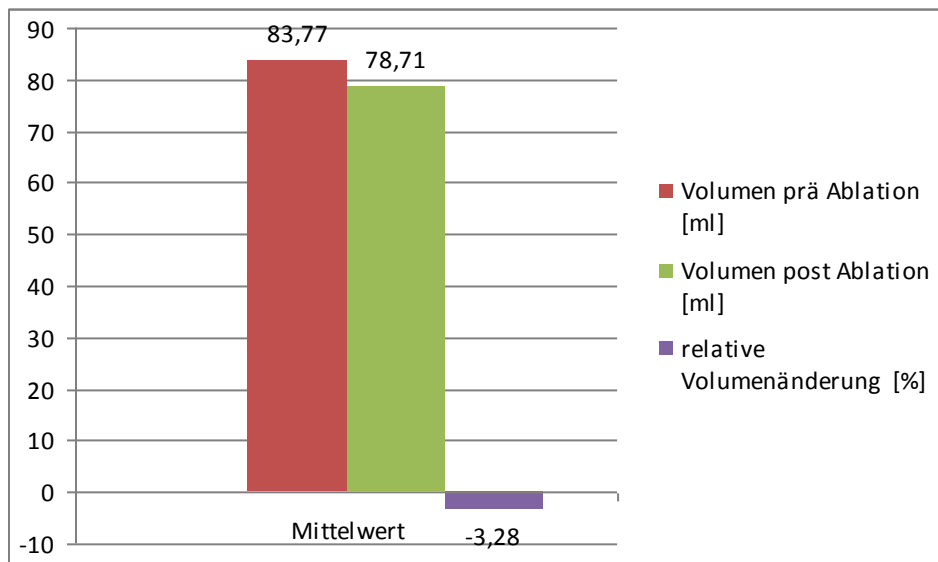


Abbildung 17: Vergleich der mittleren LAV von Patienten mit Hypertonus, die erfolgreich abladiert worden sind prä und post Ablation

Vergleicht man die mittleren rel. Volumenveränderungen der linken Vorhöfe bei der Gruppe der lone-AF Patienten, die erfolgreich abladiert worden sind, mit der Gruppe von Patienten mit arterieller Hypertonie, die erfolgreich abladiert worden sind, ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit $p=0,0014$.

Die Ergebnisse mit dem Filter „erfolgreich abladiert“ zeigt folgende **Tabelle 12**: Übersicht der mittleren LAV in ml und der rel. Volumenveränderung in % der verschiedensten Gruppen prä und post Ablation. Die p-Werte lieferte uns der gepaarte t-Test.

Gruppen	LAV prä Abl. [ml]	LAV post Abl. [ml]	Rel.Vol.änderung [%]	p-Wert ($p \leq 0,05$ signifikant)
Filter : „alle erfolgreich Abladierten“				
Alle Patienten (n=45)	85,21 \pm 4,55	72,46 \pm 3,72	-11,4 \pm 2,73	0,0001
lone AF (n=22)	84,45 \pm 6,87	67,37 \pm 4,74	-17,9 \pm 3	0,0002
KHK (n= 7)	87,37 \pm 10,7	77,24 \pm 11,1	-9,12 \pm 4,3	0,34
Hypertonus (n=21)	83,47 \pm 6,13	79,71 \pm 5,63	-2,58 \pm 3,15	0,2
LVH (n=6)	84,23 \pm 8,14	81,51 \pm 7,35	-2,18 \pm 4,44	0,54
Paroxysmales VHF (n=36)	80,67 \pm 4,15	69,84 \pm 3,8	-11,8 \pm 2,67	0,0001
Persistierendes VHF (n=9)	103,37 \pm 13,56	82,96 \pm 9,58	-14,3 \pm 8,21	0,09
Dauer VHF < 24 (n=8)	90,79 \pm 15,5	62,05 \pm 10,6	-25 \pm 7,7	0,028
Dauer VF \geq 24 (n=30)	84,66 \pm 4,7	77,97 \pm 4,5	-6,64 \pm 2,63	0,005

Tabelle 13 zeigt den Vergleich der mittleren relativen Volumenveränderungen zwischen den verschiedenen Gruppen. Die p-Werte liefert uns der ungepaarte t-Test.

	p-Wert ($p \leq 0,05$ signifikant)
Lone AF versus Hypertonus	0,0014
Lone AF versus KHK	0,0004
Lone AF versus LVH	0,03
Paroxysmal versus persistierend	0,75
Dauer AF < 24 versus \geq 24	0,06

Um jedoch sagen zu können, welche Parameter als Prädiktoren für die linksatriale Volumenreduktion (LAVR) nach PVI in Frage kommen, reicht es nicht aus die Patienten anhand ihrer klinischen Charakteristika in Gruppen einzuordnen und die Unterschiede unter Zuhilfenahme des t-Test herauszuarbeiten. Hierfür sind sogenannte univariate und multivariate Regressionsanalysen erforderlich.

3.4.2 Prädiktoren für eine linksatriale Volumenveränderung nach PVI

Folgende Parameter wurden für die univariate Analyse ausgewählt: Alter, Geschlecht, BMI, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotin, Art des Vorhofflimmerns, Dauer des Vorhofflimmerns, Häufigkeit von Vorhofflimmerepisoden, Dauer von Vorhofflimmerepisoden, lone AF, KHK, Hypertonus, LVH, Erfolg der Ablation. Als abhängige Variable wurde die relative Volumenänderung in % des linken Vorhofs nach Ablation verwendet.

Variable	Univariate Regressionsanalyse Regressionskoeffizient B (95% CI) p-Wert	Multivariate Regressionsanalyse Regressionskoeffizient B (95% CI) p-Wert
Hypertonus	16,5 (8,6 bis 24,4) 0,0001	29,6 (12,8 bis 46,4) 0,001
Lone AF	-12,1 (-20,7 bis -3,4) 0,006	17,1 (0,1 bis 34,2) 0,049
Erfolg der Ablation	-11,2 (-21,5 bis -0,9) 0,034	-11,9 (-20,9 bis -2,8) 0,011
LAV prä Abl.	-0,2 (-0,3 bis -0,1) 0,040	- 0,2 (-0,3 bis -0,1) 0,004
Dauer des VHF's	0,1 (0,0 bis 0,1) 0,028	0,04 (-0,1 bis 0,1) 0,103
Geschlecht	5,4 (-3,5 bis 14,3) 0,231	
BMI	0,5 (-0,5 bis 1,6) 0,323	
Hypercholesterinämie	2,6 (-7,3 bis 12,6) 0,599	
DM	-7,6 (-23,7 bis 8,5) 0,349	
Nikotin	-3,6 (-14,5 bis 7,3) 0,512	
Art des VHF's	0,1 (-9,1 bis 9,4) 0,977	
Alter	-0,1 (-0,5 bis 0,4) 0,797	
KHK	3,9 (-7,3 bis 15,0) 0,493	
LVH	7,5 (-4,5 bis 19,5) 0,216	
Häufigkeit der VHF-Episoden	-0,7 (-7,6 bis 6,3) 0,847	
0, 7 (-3,2 bis 4,6)		
Dauer der VHF- Episoden	0,723	

Tabelle 14: Univariate und multivariate lineare Regressionsanalysen, um Parameter mit prädiktivem Wert für die linksatriale Volumenreduktion post Ablation zu identifizieren.

Als deutlich signifikanter Prädiktor für eine LAVR nach PVI erwies sich die Abwesenheit einer arteriellen Hypertonie ($p=0,0001$). Der t-Test zeigte, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie nach der Ablationsprozedur keine signifikante Reduktion des LA-Volumens stattfand. Das Volumen nahm bei einigen Patienten sogar noch weiter zu.

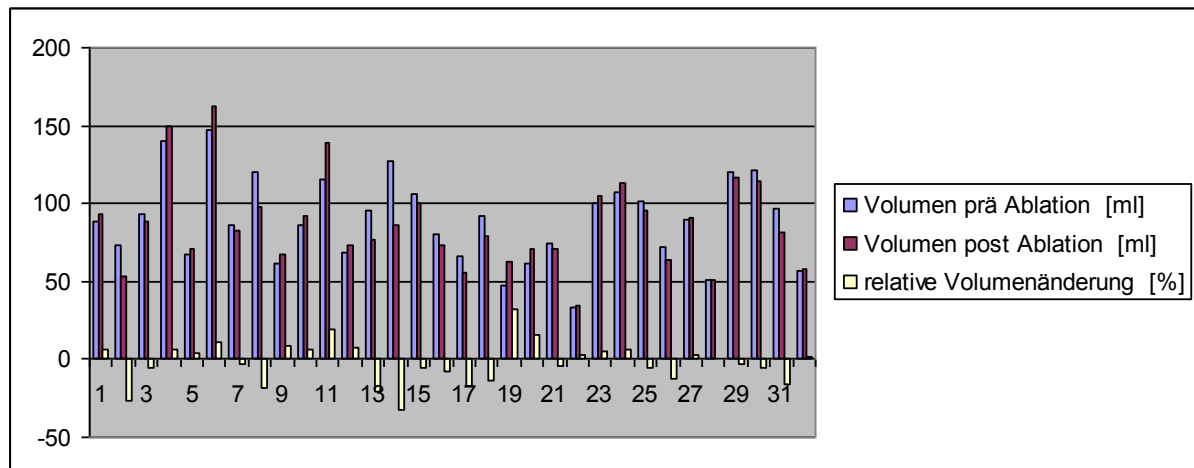


Abbildung 18: LA-Volumina prä und post Ablation sowie rel. Volumenveränderung der Hypertonus-Patienten

Mit $p=0,006$ erwies sich der Parameter „lone AF“ als prädiktiver Faktor für eine linksatriale Volumenreduktion nach PVI. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung ist es demnach sehr wahrscheinlich, dass das LA-Volumen nach PVI signifikant abnimmt.

Als weiterer Prädiktor ($p=0,04$) für eine LAVR nach PVI stellte sich ein vergrößertes Ausgangsvolumen prä Ablation heraus. Das Diagramm zeigt, dass die relative Volumenabnahme bei Patienten mit hochgradig dilatierten Vorhöfen größer ist als bei Patienten mit kleinerem LA- Ausgangsvolumen.

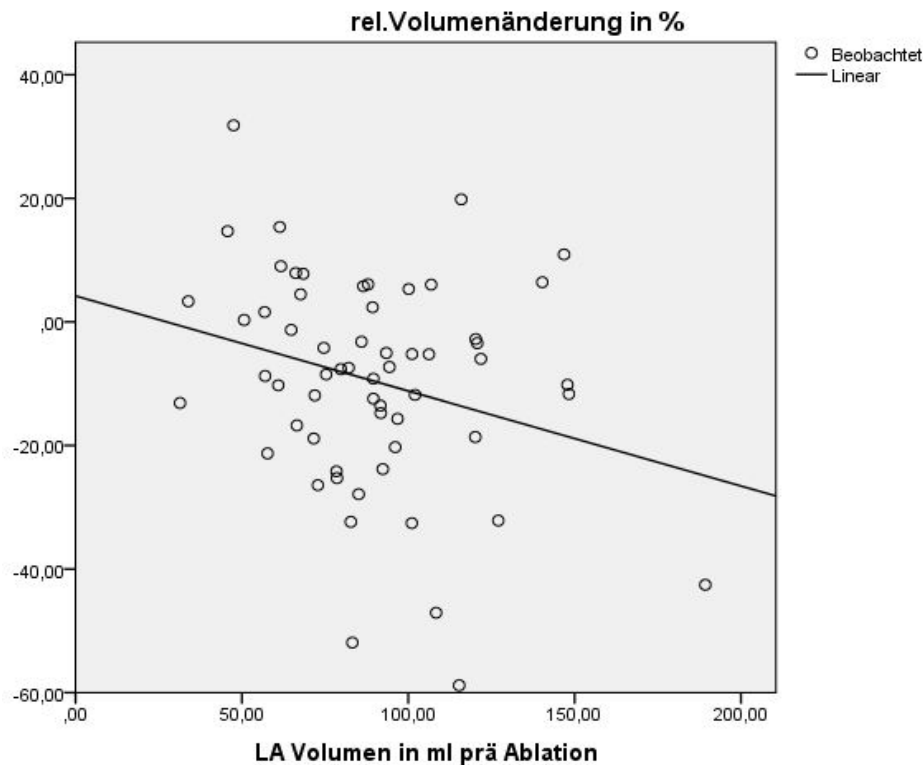


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der rel. Volumenveränderung in % post Ablation und dem LA Volumen in ml prä Ablation

Die Regressionsanalysen identifizierten außerdem erwartungsgemäß eine erfolgreich durchgeführte PVI mit dauerhaft wiederhergestelltem SR als Prädiktor für eine LAVR post Ablation ($p = 0,034$).

Folglich kann man sagen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es nach einer PVI zu einem Rückgang des LA-Volumens kommt, bei erfolgreich abladierten Patienten höher ist als bei Patienten mit VHF-Rezidiven.

Verkleinerung des LAVs * Erfolgreich/nicht erfolgreich abladiert Kreuztabelle

Anzahl

	Erfolgreich/nicht erfolgreich abladiert		Gesamt
	nicht erfolgreich	Erfolgreich	
keine Reduktion des LAVs	6	12	18
Reduktion des LAVs	8	33	41
Gesamt	14	45	59

Tabelle 12: Reduktion des LAVs bei erfolgreich/ nicht erfolgreich abladierten Patienten

Des Weiteren stellte sich heraus, dass die Dauer von Vorhofflimmern vor Ablation in der univariaten Regressionsanalyse statistisch signifikant ist ($p = 0,028$). Die Graphik verdeutlicht, dass der linke Vorhof bei Patienten mit kürzerer Dauer von Vorhofflimmern vor Ablation nach einer PVI deutlich kleiner wird als bei Patienten, die jahrelang Vorhofflimmern hatten.

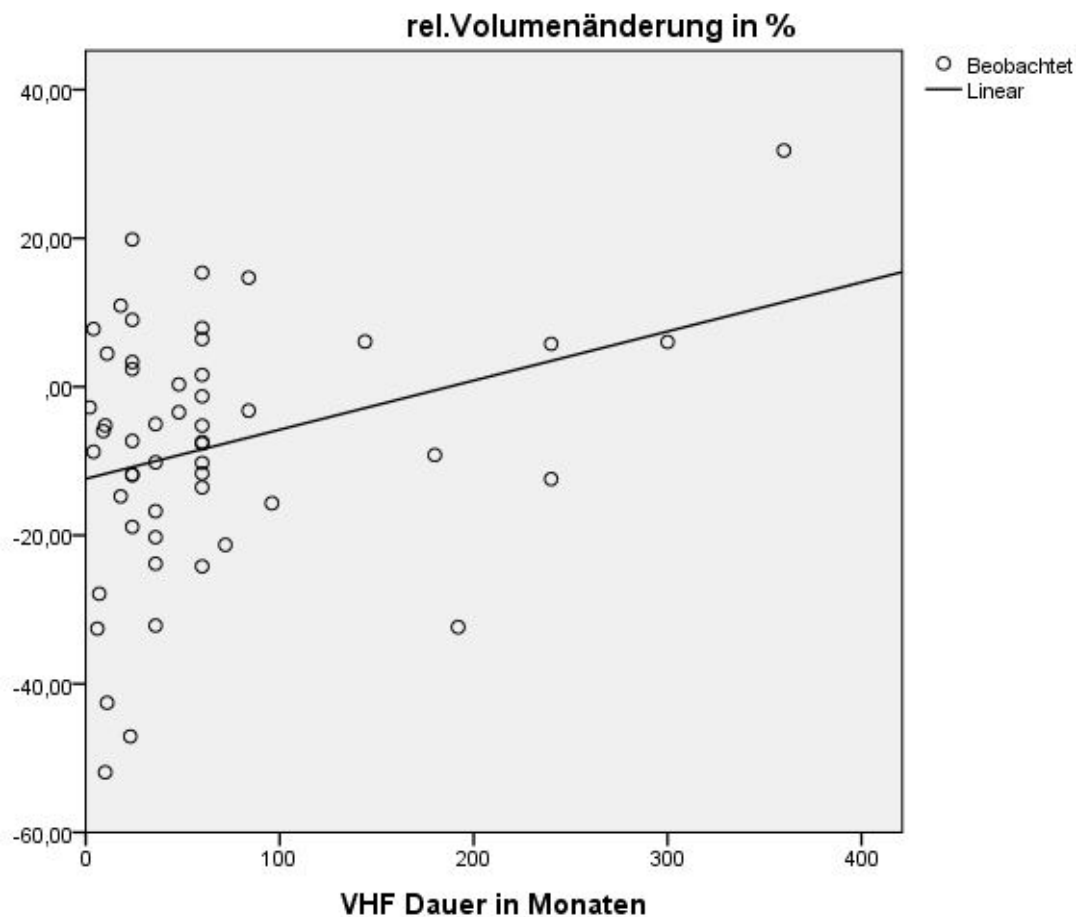


Abbildung 19: Zusammenhang der rel. Volumenveränderung post Ablation und der VHF – Dauer in Monaten vor Ablation

Die restlichen Parameter waren nicht annähernd signifikant.

Anschließend wurden die fünf univariat signifikanten ($p \leq 0,05$) Parameter Hypertonus, lone AF, Erfolg der Ablation, das Ausgangsvolumen des linken Vorhofs sowie die Dauer von Vorhofflimmern nach Ablation in einer multivariaten Regressionsanalyse auf ihren Vorhersagewert getestet. Als abhängige Variable wurde, wie in den vorherigen Tests, die relative Volumenveränderung verwendet.

Bis auf die Dauer von Vorhofflimmern vor Ablation waren alle Parameter statistisch signifikant und sind daher als unabhängige Prädiktoren für die Volumenveränderung nach Ablation anzusehen.

3.5 Zusammenhang PVI-Erfolg und reverses linksatriales Remodeling

Patienten mit einer erfolgreich durchgeführten PVI wiesen präprozedural kleinere LA-Volumina auf als Patienten mit nachfolgenden VHF-Rezidiven. So war das mittlere LA-Volumen bei den Patienten, die erfolgreich abladiert worden sind, bei $85,21 \pm 4,5$ ml, bei den Patienten mit VHF-Rezidiven signifikant höher ($p=0,04$) bei $102,75 \pm 6,8$ ml. Im Verlauf des postprozeduralen Verlaufs nahm das mittlere LA-Volumen bei den erfolgreich abladierten Patienten signifikant ($p= 0,0001$) auf $72,46 \pm 3,72$ ab, was bei den Patienten mit VHF-Rezidiven nicht der Fall war ($p=0,72$). Hier reduzierte sich der linke Vorhof auf ein mittleres LA-Volumen von $101,62 \pm 7,52$ ml. Eine mittlere relative Volumenveränderung von $-1,59 \pm 2,77$ % zeigt, dass bei den Patienten mit VHF-Rezidiven kaum reverses linksatriales Remodeling stattgefunden hat, wohingegen man bei Patienten mit dauerhaften SR nach Ablation mit einer mittleren Abnahme des LA-Volumens um $-11,44 \pm 2,73\%$ von reversem linksatrialem Remodeling sprechen kann. Der Unterschied bezüglich der relativen Volumenveränderung zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,006$).

3.6 Zusammenhang arterielle Hypertonie/ lone AF und reverses linksatriales Remodeling

Die mittleren präprozeduralen LA-Volumina von Patienten, die an primärem Vorhofflimmern leiden und von Patienten mit arterieller Hypertonie waren nicht signifikant unterschiedlich. So betrug das LA-Volumen der lone-AF Patienten im Mittel $88,31 \pm 6,81$ ml, das der Patienten mit arterieller Hypertonie im Mittel $89,01 \pm 4,84$ ml. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,98$). Auffällig ist jedoch, dass man bei den Patienten mit primärem VHF post Ablation ein mittleres LA-Volumen von $72,70 \pm 5,33$ ml feststellte. Dies würde bedeuten, dass bei dieser Patienten-Gruppe das LA-Volumen im Mittel um $-16,62 \pm 2,79$ % infolge von reversem linksatrialem Remodeling abnahm und damit die Volumenreduktion statistisch signifikant ($p= 0,0001$) ist. Im Gegensatz dazu steht die Gruppe der Hypertonus-Patienten. Diese konnte keinen signifikante LA-Volumenabnahme ($p= 0,3$) verbuchen. Eine mittlere relative LA-Volumenveränderung von $-1,84 \pm 2,73$ % führte zu einem mittleren postprozeduralen LA-Volumen von $86,66 \pm 5,05$ ml. Diese Ergebnisse sprechen nicht dafür, dass hier nach PVI reverses linksatriales Remodeling stattgefunden hat. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war statistisch signifikant ($p= 0,0002$).

3.7 Zusammenhang zwischen Dauer von Vorhofflimmern vor der Ablationsprozedur und reversem linksatrialem Remodeling

Wie die vorhergehende Abbildung zeigt, geht eine kurze VHF-Dauer vor der PVI mit einer stärkeren Volumenabnahme des linken Vorhofs einher. Wohingegen eine lange VHF-Dauer eher zu einer geringeren Reduktion des linken Vorhofs führt. Eine kurze Dauer von Vorhofflimmern vor Ablation erwies sich beim gesamten Patientenkollektiv ($p=0,028$) in der univariaten Regressionsanalyse als Prädiktor für die LAVR nach PVI. Jedoch erreichte der Parameter in der multivariaten Regressionsanalyse das Signifikanzniveau nicht. Deshalb gilt die Dauer von Vorhofflimmern vor Ablation nicht als unabhängiger Prädiktor für eine linksatriale Volumenveränderung.

4. Diskussion

4.1 LA-Größen-Parameter und PVI-Erfolg

Die PVI entwickelte sich in den letzten Jahren zunehmend zu einem akzeptierten Behandlungsstandard für Patienten mit medikamentös-therapierefraktärem und symptomatischen VHF [2,45]. Die PVI –Erfolgsrate lag in unserer Studie bei 76,3 %.

In Zusammenhang mit der Pathogenese des Vorhofflimmerns stellt die LA-Größe einen entscheidenden Parameter dar: ein pathologisch vergrößerter linker Vorhof gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von VHF [28,111,]. Die LA-Dilatation wurde von der Framingham-Heart-Studie als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern in der allgemeinen Bevölkerung identifiziert [28]. Außerdem ist die Größe des linken Vorhofs ein entscheidender Parameter in Hinblick auf Therapieentscheidungen und Prognose der VHF-Patienten [110]. Verschiedene Studien belegten, dass die LA – Größe einen wichtigen Prädiktor für den postprozeduralen Erfolg darstellt, da ein vergrößerter linker Vorhof die Wahrscheinlichkeit für VHF-Rezidive nach PVI deutlich erhöht [110, 112, 113, 114, 115]. Berruezo et al. stellten in einer Studie mit 148 VHF-Patienten fest, dass ein vergrößerter anterior-posterior (a-p) Durchmesser des LA mit einem erhöhten Auftreten von VHF-Rezidiven nach PVI einhergeht [114]. Shin et al., die den Zusammenhang des LA-Durchmessers mit der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach PVI in einer Gruppe von 68 Patienten mit medikamentös-therapierefraktärem VHF zeigten, bestätigten die Ergebnisse von Berruezo [115]. Grund für das erhöhte Rezidiv-Risiko bei größerem a-p Durchmesser ist das hohe Maß an atrialem Remodeling bei einem signifikant dilatiertem LA.

Neben einem in der Echokardiographie vergrößerter LA (>40 mm a-p-Durchmesser) erhöhen auch Risikofaktoren wie ein höheres Lebensalter, eine der PVI vorangegangene VHF-Dauer sowie ein arterieller Hypertonus die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten von VHF nach PVI [23]. Wählt man jedoch die LA-Größe als Patientenselektionskriterium, sollte man berücksichtigen, dass die Bestimmung des LA-Durchmessers mittels transthorakaler Echokardiographie keine genaue Methode zur LA-Größen-Bestimmung darstellt. Die Echokardiographie stellt den linken Vorhof nur eindimensional bzw. zweidimensional dar. So konnte man die „wahre“ Größe des linken Vorhofs insbesondere bei asymmetrischer LA-Dilatation nicht genau erfassen. Erst durch die Entwicklung der dreidimensionalen Darstellung konnte die Bestimmung der LA-Größe optimiert werden. Das kardiale MRT bzw. CT hingegen bietet eine optimale Darstellung aller Kavitäten des Herzens, sowie die Möglichkeit der direkten LA-Volumetrie. Verschiedene Studien zeigten zwar, dass die LA-Größe in engen Zusammenhang mit dem Erfolg der PVI steht [110, 112, 113, 114, 115, 116,

117], jedoch der LA-Durchmesser keinen verlässlichen Prädiktor für VHF-Rezidive nach PVI darstellt [110, 116, 117]. Abecasis et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss der LA-Größe auf den PVI-Erfolg und verglichen in diesem Zusammenhang die LA-Evaluation mittels a-p-Durchmesser in der TTE mit der Volumetrie in der Computertomographie (MSCT). Sie kamen zu der Erkenntnis, dass der Erfolg der PVI zwar signifikant mit dem LA-Volumen assoziiert war, mit dem LA-Durchmesser jedoch nicht [112].

Unsere AG des Uniklinikums Regensburg in Kooperation mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin setzte sich ebenfalls mit der These auseinander, dass das LA-Volumen einen geeigneten Prädiktor für den Erfolg der PVI darstellt. Man kam zu dem Schluss, dass das LA-Volumen keinen verlässlichen Hinweis auf den Erfolg der PVI liefert. Auch bei beträchtlich dilatierten Vorhöfen erwies sich die PVI als erfolgsversprechend. So sollten Patienten mit einem LA-Volumen ≤ 95 ml ablatiert werden, um zu verhindern, dass die linken Vorhöfe weiter dilatieren. Nur bei Patienten mit VHF-Rezidiven hat ein LA-Volumen >95 ml eine Vorhersagekraft für die Entwicklung von persistierendem VHF [110].

Auch in unserer Studie nutzten wir die Methodik der LA-Volumetrie, um anhand der MRT/CT-Bilder die LA-Volumina vor und nach Ablation möglichst exakt zu erfassen, um eine LA-Zunahme bzw. LA-Abnahme feststellen zu können.

Wie vorher beschrieben führt VHF zu elektrischem, kontraktilen und strukturellem Remodeling. All diese pathologischen Veränderungen tragen zur Dilatation des linken Vorhofs bei, was wiederum dazu führt, dass sich VHF selbst unterhält. Man formulierte es so schön mit der Aussage: „AF begets AF“ [3]

1914 stellte Garrey die Behauptung auf, dass die Dauer von VHF direkt proportional zur Größe bzw. zur Masse des linken Vorhofs ist [118]. Die multiple Wavelet Hypothesis von Moe et al besagt, dass eine bestimmte Anzahl an kreisenden Erregungswellen nötig ist, um VHF aufrechtzuerhalten [42]. Man könnte daher die Hypothese aufstellen, dass ein vergrößerter linker Vorhof mehr Substrat für eine größere Anzahl an Erregungsfronten liefert und darüber zu anhaltendem VHF führt. Im Umkehrschluss würde dies dann bedeuten, dass eine LA-Volumenreduktion nach PVI die Wahrscheinlichkeit für VHF-Rezidive verringert.

Unsere Studie soll nun Aufschluss darüber geben, ob es bei Patienten mit VHF nach einer PVI zur Umkehrung dieser Veränderungen im Vorhofmyokard (Reverses Remodeling) kommt, was sich in einer Volumenreduktion der linken Vorhöfe nach Ablation zeigen würde. Es wurde also nach klinischen Parametern gesucht, die ein reverses Remodeling begünstigen und welche, die reverses Remodeling nach Ablation erschweren.

Außerdem sollen die Prädiktoren für eine linksatriale Volumenreduktion nach PVI identifiziert werden. Dazu betrachtete man die Auswirkungen der klinischen Charakteristika der Patienten wie Alter, Geschlecht, DM, Nikotin, die Art des VHF, die Dauer des VHF, das Vorhandensein von kardiovaskulären Begleiterkrankungen (Hypertonus, KHK, LVH), das Ablationsergebnis sowie das LA -Volumen prä Ablation.

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse präsentiert und diskutiert.

Zunächst konnten wir zeigen, dass eine PVI zu einer signifikanten Abnahme des linken Vorhofs führt, vor allem bei denjenigen Patienten, die erfolgreich ablatiert worden sind. Des Weiteren konnte eine signifikante LAV-Reduktion in der Gruppe der lone-AF Patienten beobachtet werden. Das Vorhandensein von Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, KHK oder LVH sowie VHF-Rezidive verhinderten eine signifikante Volumenabnahme des linken Vorhofs. Die gleichen Ergebnisse konnten auch in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit erfolgreicher Ablation festgestellt werden. Somit konnte man zeigen, dass die signifikante LAVR bei Patienten mit lone AF nicht daherrührt, dass diese Patienten ein besseres klinisches Outcome mit einer Konversion in den Sinusrhythmus haben. Schließlich führte man univariate und multivariate Analysen durch, um die Prädiktoren für eine LAVR nach PVI aufzuzeigen. Unsere Studie ist die Erste, die folgende Parameter als signifikante Prädiktoren für eine LAVR nach einer PVI identifizierte: Erfolg der Ablation, lone AF, das Nichtvorhandensein eines arteriellen Hypertonus sowie die Größe des linken Vorhofs prä Ablation.

4.2 Unterschiede des reversen LA-Remodelings bei Patienten mit erfolgreich wiederhergestellten Sinusrhythmus und Patienten mit VHF-Rezidiven

Der Erfolg der Ablation wurde definiert als dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus und Abwesenheit von VHF-Rezidiven oder Vorhofflattern nach PVI, wobei die ersten drei Monate nach der Ablationsprozedur nicht berücksichtigt wurden (sogenannte Blanking-Periode) [119]. Wir konnten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit dauerhaftem Sinusrhythmus und Patienten mit VHF-Rezidiven feststellen: Während wir bei Patienten mit erfolgreicher Ablation ein messbares reverses Remodeling mit einer signifikanten LA-Volumenreduktion feststellen konnten, blieb diese Volumenveränderung bei den Patienten mit späteren VHF-Rezidiven aus. Vorherige Studien zeigten folgende Ergebnisse.

Beukema et al., die die LA-Größenentwicklung nach erfolgter PVI mittels TTE evaluierten, kamen zu der Erkenntnis, dass die LA-Größe bei Patienten mit dauerhaftem SR nach Ablation signifikant abnahm und es bei Patienten mit persistierendem und permanentem VHF sogar zu einer signifikanten LA-Dilatation kam [120]. Das Ergebnis ist vergleichbar mit den Berichten von Pappone et al. und Oral et al. [104,121]. Eine andere Studie, welche das LA-Volumen und nicht die LA-Größe als Parameter zur Beurteilung heranzog und von Tsao et al. geleitet wurde, kam zu denselben Ergebnissen. Hier reduzierte sich das LA-Volumen bei Patienten ohne VHF-Rezidiv signifikant, wohingegen sich das LA -Volumen bei Patienten mit VHF-Rezidiv signifikant vergrößerte [122]. In unserer Studie kam es bei den Patienten mit einer erfolgreich durchgeführten PVI zu einer signifikanten LAVR. Bei den Patienten mit VHF-Rezidiven kam es dagegen zu einer geringfügigen, nicht signifikanten LAVR, jedoch zu keiner Vergrößerung. Reant et al. zeigten in ihrer seriellen Echokardiographie-Studie ein signifikantes und progredientes reverses LA-Remodeling während eines elfmonatigen Nachbeobachtungszeitraums nach Ablation, wobei die systolische LA-Fläche in den ersten drei Monaten um signifikante Werte abnahm und bei weiteren Nachuntersuchungen konstant blieb. Patienten mit Komorbiditäten wurden nicht in die Studie mitaufgenommen [9]. Eine andere Studie von Jahnke C et al. bestätigte die Ergebnisse mithilfe der dreidimensionalen Darstellung der LA-Volumetriem. Das systolische LA-Volumen verkleinerte sich signifikant innerhalb des zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraums, wobei während der ersten drei Monate nach PVI die deutlichste Volumenreduktion um durchschnittlich 15 ml stattfand. Die Messung der diastolischen LA-Volumina zeigte hingegen eine progrediente Volumenreduktion über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Damit weisen die Ergebnisse auf eine zeitliche Dissoziation des reversen LA-Remodeling hin: durch

die Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach Katheterablation kommt es bereits frühzeitig zur Verbesserung der LA-Kontraktionsfunktion, welche sich als initiale Abnahme der systolischen LA-Volumina äußert. Bei weiterhin konstantem Sinusrhythmus fand innerhalb eines Jahres eine progrediente Reduktion der diastolischen LA-Volumina statt, welche als Korrelat des chronischen reversen Remodelings gedeutet werden kann. Die funktionelle Erholung geht somit dem morphologischen reversen Remodeling des linken Vorhofs voraus [12].

Irene E. Hof et al. untersuchte in einer Studie, ob eine PVI zu einem signifikanten Rückgang der LA-Größe führt und ob sie sich bei Patienten mit einem erfolgreichen Ablationsergebnis von Patienten mit VHF-Rezidiven unterscheidet. Sowohl bei Patienten mit erfolgreicher Ablation als auch bei Patienten mit VHF-Rezidiven nahm das LA-Volumen signifikant ab [123]. Jayam, Delgado und Muller bestätigten diese Erkenntnis [11, 124, 10]. Unsere Studie sowie andere Studien wiederum berichten, dass es nur bei Patienten, bei denen nach Ablation SR wiederhergestellt wurde, zu einem deutlichen Volumenrückgang des linken Vorhofs kam [9, 12, 104, 120, 121, 122, 125, 126, 127]. Außerdem hatte in unserer Studie nur die Gruppe der Patienten mit paroxysmalem VHF eine signifikante LAVR. Die Gruppe mit persistentem VHF zeigte auch eine LAVR, jedoch erreichte sie das Signifikanzniveau nicht, was wohl an der kleinen Gruppengröße liegt. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Muller et al.. Dieser zeigte mittels 3-dimensionaler Echokardiographie, dass Patienten mit chronischem VHF eine deutlichere LAVR hatten als Patienten mit paroxysmalem VHF [10].

Vinodh Jeevanatham et al. kamen zu den Ergebnissen, dass eine Radiofrequenzkatheterablations (RFCA) Therapie durch Reverse Remodeling zur Abnahme der LAD und LAV post Ablation führt [128]. Dies ist von großer Wichtigkeit, da LA-Größe und LA-Volumen wichtige Prädiktoren für Ablationsergebnisse darstellen. Dilatierte Vorhöfe erhöhen das Risiko für die das Wiederauftreten von VHF und dekompensierter Herzinsuffizienz. So gesehen ist die konstante Abnahme des LA Volumens eine wichtige Konsequenz der RFCA Therapie.

Verschiedene Mechanismen können nach einer RFCA die Volumenabnahme bedingen. Zum einen Reverse Remodeling in Folge der Eindämmung von VHF, zum anderen aufgrund der durch Ablation induzierten Fibrose. Wie vorhin schon erwähnt, gibt es mehrere Studien, die feststellten, dass eine Reduktion der LA-Größe nur bei Patienten mit erfolgreicher Ablation zu finden ist [9, 12, 104, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 128]. Diese Erkenntnisse bestätigen die Theorie, dass die Abnahme des Vorhofvolumens auf reverses Remodeling zurückgeht. Der

Volumenrückgang in der ganzen Patientenpopulation der Studie spricht dafür, dass dieser auf die durch die Ablation induzierte Fibrosierung zurückgeht [10, 11, 123, 124]. Peters et al. stellte eine Katheterablation-induzierte Fibrosierung schon früher fest [129]. Es spielen also sowohl das Reverse Remodeling als auch die Ablations-bedingte Fibrosierung des Vorhofs bei der Abnahme des LA-Volumens eine Rolle spielen.

Ein weiterer Grund für den Volumenrückgang bei Patienten mit VHF-Rezidiven hierfür könnte sein, dass es bei der Untergruppe mit VHF-Rezidiven zu einem unbeobachteten Rückgang des VHF kam und somit zu Reverse Remodeling.

Die Unterschiede des LAVR bezogen auf paroxysmales/persistentes VHF und erfolgreich/nicht erfolgreich durchgeführter PVI kann man auch dadurch erklären, dass verschiedene bildgebende Verfahren (MRT/CT versus Echokardiographie) und verschiedene Ablationsstrategien (segmental single-tip RF vs. Multi-electrode duty-cycled radiofrequency ablation catheter verwendet wurden.

4.3 Unterschiede des reversen LA-Remodeling bei Patienten mit primärem VHF und Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen (Hypertonus, KHK, LVH)

Es zeigte sich eine signifikante Volumenabnahme des linken Vorhofs bei Patienten mit primärem VHF (Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung). Primäres VHF erwies sich sogar als positiver Prädiktor für eine LAVR nach PVI. Betrachtete man die Gruppe von Patienten mit gleichzeitigem Vorhandensein einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) und eines Hypertonus konnte man im Mittel nur eine geringfügige LA-Volumenreduktion feststellen. Auch bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie infolge eines arteriellen Hypertonus war die LA-Volumenreduktion äußerst gering. So gut wie keine LA-Volumenveränderung fand man bei den Hypertonikern. Hier reduzierte sich das LA-Volumen im Mittel nur um ca. 1%. Außerdem stellte sich heraus, dass die Abwesenheit einer arteriellen Hypertonie ein positiver Prädiktor für eine LAVR nach PVI ist.

Es wurden noch keine Daten zu klinischen Parameter als Prädiktoren für eine LAVR publiziert. Eine Studie zum ventrikulärem reversem Remodeling wurde bereits veröffentlicht: Diese zeigte, dass es nach Mitralklappenersatz infolge einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu einem geringeren ventrikulären reversem Remodeling kam als bei Patienten ohne begleitendem Hypertonus [130]. Unsere Studie untersuchte als Erste den Prozess des Reversen Remodelings am linken

Vorhof. Heist et al. stellten fest, dass die Anwesenheit einer arteriellen Hypertonie ein positiver Prädiktor für den klinischen Erfolg einer Katheterablation von persistentem VHF ist. Außerdem wiesen Heist et al. darauf hin, dass die arterielle Hypertonie als Komorbidität das atriale reverse Remodeling günstig beeinflusst. Die Autoren kommentierten dieses Phänomen jedoch nicht [131]. Aufgrund des Fehlens der LAV-Messungen ist auch kein direkter Vergleich mit unserer Studie möglich.

Wie kommt es nun dazu, dass eine arterielle Hypertonie das reverse atriale Remodeling nach PVI weitgehend verhindert? Eine Erklärung mag der Einfluss des aktivierten Renin-Angiotensin-Systems sein und vor allem die erhöhte Nachlast infolge des arteriellen Hypertonus, die das atriale reverse Remodeling trotz Ablationserfolg verhindert [132]. Eine andere Erklärung könnte sein, dass die arterielle Hypertonie in der Gruppe der erfolgreich abladierten, „VHF-freien“ Patienten vermehrt stille VHF-Rezidive verursachte, was ein LAVR verhinderte. Es sind jedoch noch weitere Studien notwendig, um den Prozess des atrialen reversen Remodelings weiter aufzuklären.

4.4 LA-Volumen prä Ablation – ein positiver Prädiktor für eine LAVR nach PVI

Sowohl die univariate als auch die multivariate Regressionsanalyse identifizierte das LA - Ausgangsvolumen als positiven Prädiktor für eine LAVR nach PVI.

Man konnte bei Patienten mit geringfügig dilatiertem LA eine geringere LAVR feststellen als bei Patienten mit hochgradig dilatierten Vorhöfen. Diese Ergebnisse sind konkordant zu vorhergehenden Studien, die das Ausgangsvolumen des linken Vorhofs als unabhängigen Prädiktor für eine relative LAVR identifizierten [11]. Eine echokardiographische Studie zeigte, dass Patienten, die nach PVI VHF-frei waren und eine LAVR von mehr als 22% hatten, ein größeres Ausgangsvolumen hatten [133].

Ein großes LAV prä Ablation geht des Öfteren mit einem hohen Grad an LAVR nach PVI einher. Dies mag verwunderlich sein, da lang andauerndes VHF zur Dilatation des linken Vorhofs mit elektrischen, kontraktilen und strukturellem Remodeling führt. Sogar stark dilatierte linke Vorhöfe nahmen nach erfolgreich durchgeführter PVI in ihrer Größe ab, trotz des gravierenden strukturellen Remodeling.

4.5 Einfluss der Dauer des VHF vor PVI auf Reverses Remodeling

Die Dauer des VHF vor PVI gilt als bekannter Risikofaktor für postprozedurale VHF-Rezidive [110]. Wir untersuchten, ob lange Episoden von VHF vor Ablation den Prozess des Reversen Remodelings einschränken oder sogar verhindern können. Eine mögliche Hypothese wäre, dass die frühzeitige Ablation von VHF-Patienten die LA-Dilatation verhindern, frühes reverses Remodeling ermöglichen und so die Wahrscheinlichkeit für VHF-Rezidive reduzieren könnte.

Einen möglichen Hinweis auf diese Hypothese lieferten die Ergebnisse von Manning et al.. In dieser Studie war der zeitliche Verlauf des reversen Remodeling nach erfolgreicher Wiederherstellung des Sinusrhythmus offensichtlich abhängig von der Dauer des VHF vor PVI [134].

4.6 Klinische Auswirkungen

Wir konnten zeigen, dass die erfolgreiche und dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach PVI mit reversem atrialem Remodeling einhergeht und zu einer signifikanten Abnahme der LA-Volumina führt. Eine erfolgreich durchgeführte PVI mit dauerhafter Wiederherstellung des SR und Abwesenheit von VHF-Rezidiven erwies sich als unabhängiger positiver Prädiktor für eine LAVR. Bei Patienten, die VHF-Rezidive erlitten, zeigte sich keine signifikante LAVR. Umgekehrt ist ein vergrößerter linker Vorhof wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von VHF bzw. für VHF-Rezidive. Unsere Studie kam außerdem zu dem Ergebnis, dass Komorbiditäten wie eine KHK, LVH und arterielle Hypertonie das linksatriale reverse Remodeling verhindern und zu keiner signifikanten Abnahme des LAV führen. In diesem Kontext sollten diese begleitenden kardiovaskulären Erkrankungen gemäß den ESC-Richtlinien therapiert werden. Khakin et al. zeigten mit ihrer multivariaten Analyse, dass eine arterielle Hypertonie als Komorbidität in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für VHF-Rezidive nach PVI steht [135]. Deshalb könnte man durch die begleitende und dauerhafte Behandlung der strukturellen Herzerkrankungen, allen voran die arterielle Hypertonie den klinischen Erfolg der PVI auf einfacher Weise verbessern.

4.7 Limitationen der eigenen Arbeit

Diese Studie weist ein paar Limitationen auf. Zum einen handelte es sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie. Jedoch sind jetzt randomisierte multizentrische Testverfahren nötig, um die klinischen Auswirkungen dieser Ergebnisse evaluieren zu können. Zum anderen ist die Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, begrenzt, vor allem in den Subgruppenanalysen. Nichtsdestotrotz sind die statistischen Unterschiede überzeugend und die Ergebnisse korrelieren zum größten Teil mit den Ergebnissen anderer Studien. Außerdem wurde die LA-Volumetrie entweder anhand von MRT- Bildern bzw. CT-Bildern durchgeführt. Dies könnte wohlmöglich zu unterschiedlichen LAV Messergebnissen führen. Eine Studie von Wen et al. zeigte jedoch, dass ein dual-source CT und ein Kardio-MRT im Hinblick auf die LA-Volumetrie vergleichbare Werte liefert. Obwohl ein CT das LA-Volumen und den LAV index geringfügig überschätzt, ist der Unterschied zwischen den Messwerten eines CT und MRT klein und nicht signifikant, dieser liegt zwischen 0,1 und 1,2 ml/m² [136].

4.8 Schlussfolgerung

Die Pulmonalvenenisolation mittels PVAC stellt ein potentiell kuratives Therapiekonzept für Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern dar. 76,3% unserer Patientenpopulation konnten geheilt werden. Außerdem ist dieses Verfahren mit einer Erhöhung der Lebensqualität, geringeren Medikamentennebenwirkungen und geringeren Langzeitkosten für das Gesundheitssystem im Vergleich zur dauerhaften medikamentösen Therapie verbunden.

Das kardiale MRT bzw. CT stellt ein gutes Verfahren dar, um die Größe und das Volumen des linken Vorhofs möglichst genau evaluieren zu können. Die dreidimensionale Darstellung macht es sogar möglich die LA-Größe bei asymmetrischen linken Vorhöfen zuverlässig zu bestimmen. Wie anhand der LA-Volumetrie gezeigt, führt die Wiederherstellung eines dauerhaften Sinusrhythmus vier Monate nach der PVI mit PVAC zu einer signifikanten Reduktion der LA-Volumina. Patienten, die nach der PVI VHF-Rezidive erlitten, hatten keine signifikante Reduktion des linksatrialen Volumens. Es stellte sich jedoch heraus, dass auch andere Faktoren den Vorgang des reserven atrialen Remodelings beeinflussten. Bei Patienten mit primärem VHF stellte man eine signifikante Abnahme des LAV fest. Hatten die Patienten jedoch einen arteriellen Hypertonus trat der Vorgang des reversen atrialen Remodelings bei den wenigsten Patienten ein. Folglich ist es wichtig, Patienten mit arterieller Hypertonie möglichst früh medikamentös zu behandeln, um durch eine PVI die Reduktion des

linksatrialen Volumens zu erreichen und so das Auftreten von VHF-Rezidiven zu vermindern. So könnte man einen noch größeren Therapieerfolg durch die PVI mittels PVAC erzielen.

5. Zusammenfassung:

Einleitung und Zielsetzung:

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung im Erwachsenenalter und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Pathophysiologisch liegt eine Mikro-Reentry-Erregungsstörung vor, deren ungeordnete Erregungsfront so langsam in den Vorhöfen kreist, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe trifft. Bei symptomatischen Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern hat sich in den letzten Jahren die Pulmonalvenenisolation (PVI) mit Radiofrequenzablation als anerkanntes Therapieverfahren etabliert.

Die Größe des linken Vorhofs ist ein wichtiger Parameter im Hinblick auf die Erfolgsprognose der PVI und steht in engem Zusammenhang mit der Entstehung von VHF. Bezüglich der Ätiologie von VHF äußerte sich Wijffels mit folgendem Zitat: „AF begets AF.“ Häufige Episoden von VHF führen in der Regel zu einer Dilatation des linken Vorhofs. Diese Vergrößerung des linken Atriums wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern. Verantwortlich dafür ist der Prozess des atrialen Remodelings, welcher eine elektrische, kontraktile und strukturelle Komponente enthält.

Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die LAV prä und post Ablation mittels kardialer MRT und CT Bilder zu bestimmen, um eine linksatriale Volumenreduktion (LAVR) nach PVI bei Patienten mit VHF zu zeigen. Außerdem suchte man nach positiven unabhängigen Prädiktoren für eine LAVR nach PVI.

Methoden:

Bei unserer Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse.

Es wurden 60 Patienten (32 Männer, 28 Frauen, Durchschnittsalter $62 \pm 1,4$) mit symptomatischem und medikamentös-therapierefraktärem paroxysmalem oder persistentem VHF in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit klinisch relevanten Klappenvitien, einem Shuntvitium und Patienten, bei denen es aufgrund der schlechten Bildqualität der MRT und CT-Bilder nicht möglich war, die Grenzen des linken Vorhofs ausfindig zu machen. Alle Patienten erhielten vor und nach der PVI eine MRT bzw. CT-Untersuchung, um das linksatriale Volumen zu bestimmen. Die Pulmonalvenenisolation

wurde mit einem Pulmonalvenenisolationskatheter durchgeführt. Die klinische Nachuntersuchung und das 72-Stunden-EKG wurden jeweils einen, drei und sechs Monate nach Ablation durchgeführt und danach alle sechs Monate.

Um das LAV zu bestimmen wurden die prä und postprozeduralen MRT/CT-Bilder von jeweils einer einzelnen Person analysiert, die die Ergebnisse der Ablation, der klinischen Nachuntersuchungen sowie jegliche Vorerkrankungen der Patienten nicht kannte. Mit der Hand umkreiste man die Querschnittsfläche des linken Vorhofs in jeder einzelnen Schicht, vom Dach des Vorhofs bis zur Mitralklappe, wobei man aber die Öffnungsfläche der Segelklappe ausschloss. Das linke Herzohr sowie die Pulmonalvenen wurden abgeschnitten. Die LA-Flächen wurden automatisch berechnet. Das LAV erhielt man durch Summierung der LA-Flächen und anschließender Multiplikation mit dem Abstand zwischen den Schichten. Das LAV gibt die bestmögliche Näherung der tatsächlichen Größe des linken Vorhofs.

Ergebnisse:

Eine signifikante LAVR ($n=60$, $89,3 \pm 3,9$ vs. $79,5 \pm 3,6$ ml, $p < 0,0001$) zeigte sich bei der gesamten Studienpopulation, vor allem in der Subgruppe mit den erfolgreich abladierten Patienten mit dauerhaft wiederhergestelltem SR ($n=45$, $85,2 \pm 4,6$ ml vs. $72,5 \pm 3,7$ ml, $p < 0,0001$). Eine signifikante LAVR fand man auch bei Patienten mit primären VHF ($n=25$, $88,8 \pm 6,8$ vs. $72,7 \pm 5,3$ ml $p < 0,0001$). Patienten mit begleitender arterieller Hypertonie ($n=32$, $89 \pm 4,8$ vs. $86,7 \pm 5$ ml, $p=0,3$), KHK ($n=12$, $91,6 \pm 7,8$ vs. $89,1 \pm 7,8$ ml, $p=26$) oder LVH ($n=10$, $86,3 \pm 5,5$ vs. $83,1 \pm 5,3$ ml, $p=0,27$) wiesen keine signifikante LAVR auf. Positive Prädiktoren für eine signifikante LAVR sind folgende Parameter: Die Abwesenheit einer arteriellen Hypertonie, primäres VHF, eine erfolgreiche Ablation (klinisch und im LZ-EKG) und ein großer linker Vorhof vor Ablation.

Schlussfolgerung:

Basierend auf der Subgruppe von Patienten mit primärem VHF führt eine PVI vier Monate nach der Prozedur zu einer signifikanten LAVR, vor allem bei den Patienten mit erfolgreich durchgeführter Ablation mit dauerhaft wiederhergestelltem SR. Komorbiditäten wie eine arterielle Hypertonie verhindern dieses reverse atriale Remodeling trotz erfolgreicher Ablation. Eine erhöhte Nachlast mag hier eine relevante Rolle spielen. Die klinischen Auswirkungen müssen noch weiter untersucht werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmische Drugs
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACT	aktivierte Gerinnungszeit
ADAM	A Disintegrin AND Metalloprotease
AF	Atrial Fibrillation
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AG	Arbeitsgemeinschaft
AHA	American Heart Association
ANP	atrialess natiuretisches Peptid
ATG	Atriographie
AV	atrioventrikulär
BMI	Body-Mass-Index
C	Celsius
CI	Konfidenzintervall
cm ²	Quadratzenimeter
CT	Computertomographie
CV	Erregungsleitungsgeschwindigkeit
ECM	extrazelluläre Matrix
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ERP	effektive Refraktärzeit
ESC	European Society of Cardiology
FG	Frequenzgruppe
KHK	Koronare Herzerkrankung
i.v.	intravenös
IVSD	interventrikulärer Septum Diameter
kV	Kilovolt
LA	Linkes Atrium / Linker Vorhof
LAA	linksatriale Area
LAA	linksatrialer appendage (Vorhofohr)

LAD	linksatrialer Diameter
LAV	linksatriales Volumen
LAVR	linksatriale Volumenreduktion
LEDD	enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels
LESD	endsystolischer Diameter des linken Ventrikels
LIPV	linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	linke superiore Pulmonalvene
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LZ EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
mAs	Milliampere-Sekunden
MAP	mitogen activated protein
MIP	Maximum/ Minimum Intensity Projection
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMP	Matrixmetalloproteasen
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MSCT	Multi-Slice Computertomographie
NYHA	New York Heart Assoc
PV	Pulmonalvene(n)
PVAC	Pulmonalvenenisolationscatheter
PVI	Pulmonalvenenisolation
rel.	relativ
RFCA	Radiofrequenzcatheterablation
RG	Rhythmusgruppe
RIPV	rechte inferiore Pulmonalvene
RP	Refraktärzeit
RR	Blutdruck
RSPV	rechte superiore Pulmonalvene
RTA	Rotations-Angiographie

s	Sekunde
SAC	stretch-activated cation channel
SAK	stretch-activated K ⁺ channel
SEM	Standardfehler
SR	Sinusrhythmus
TE	Echozeit
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TIMP	tissue inhibitors of matrixmetalloprotease
TR	Repetitionszeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
Vol.	Volumen
WL	Wellenlänge
3D	Drei-Dimensional

7. Literaturverzeichnis

- 1 Go, A.S., Hylek EM, Philips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA, 2001. 285(18): p. 2370-5.
- 2 Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation 2000;102:2619-28.
- 3 Rostock T, Steven D, Lutomsky B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2153-60.
- 4 Hof I, Arbab-Zadeh A, Dong J, Scherr D, Chilukuri K, Calkins H. Validation of a simplified method to determine left atrial volume by computed tomography in patients with atrial fibrillation. Am Journal of Cardiology 2008; 102:1567-1570.
- 5 Helms AS, West JJ, Patel A, Lipinski MJ, Mangrum JM, Mounsey JP et al. Relation of left atrial volume from three-dimensional computed tomography to atrial fibrillation recurrence following ablation. AM J of Cardiol 2009; 103:989-993.
- 6 Von Bary C, Dornia C, Eissnert C, Nedios S, Roser M, Hamer OW et al. Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2012;34:181-88.
- 7 Montefusco A, Biasco L, Blandino A, Cristoforetti Y, Scaglione M, Caponi D et al. Left atrial volume at MRI is the main determinant of outcome after pulmonary vein isolation plus linear lesion ablation for paroxysmal-persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Med 2010; 11:593-598.
- 8 Hauser TH, McClennen S, Katsimaglis G, Josephson ME, Manning WJ, Yeon SB. Assessment of left atrial volume by contrast enhanced magnetic resonance angiography. J Cardiovasc Magnet Resonance 2004; 6:491-497.
- 9 Reant P, Lafitte S, Jais P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. Circulation 2005; 112:2896-903.
- 10 Müller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R et al. Biatrial anatomical reverse remodeling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. Europace 2008; 10: 1073.
- 11 Jayam VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T et al. Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. J Interv Card Electrophysiol 2005; 13: 107-14.

- 12 Jahnke C, Fischer J, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Fleck E et al. Serial monitoring of reverse left-atrial remodeling after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiol* 2011; 153:42-6.
- 13 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(7): e257-354.
- 14 Caird FI, Williams BO. Left ventricular performance in atrial fibrillation in the elderly. *Age Ageing*.1981 Nov;10(4):231-6.
- 15 Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG (1994) Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 23:599–607.
- 16 Hannink M, Laubinger G. Das klinische Bild des idiopathischen paroxysmalen Vorhofflimmerns. *Herz/Kreislauf* 1982; 8: 446.
- 17 Camm, A.J., et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct; 12(10): 1360-420.
- 18 Go, A.S., Hylek EM, Philips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001. 285(18): p. 2370-5.
- 19 Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D., Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: populationbased estimates. *Am J Cardiol*. 1998 16;82 (8A): 2N-9N.
- 20 Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med*. 1989 Aug;19(4):321-6.
- 21 Phillips SJ, Whisnant JP, O' Fallon WM, Frye RL (1990) Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 65:344-359.
- 22 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994 Aug 1;74(3):236-41.
- 23 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994; 271(11):840-4.

- 24 Lloyd-Jones, D.M., et al., Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004. 110(9): p. 1042-6.
- 25 Kannel WB, Benjamin EJ., Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med ClinNorth Am*. 2008; 92(1): 17-40, ix.
- 26 Wattigney WA et al., Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108 (6): 711-6.E pub 2003.
- 27 Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators., Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004; 25 (16): 1385-94.
- 28 Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D., Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*.1994;89(2):724-30.
- 29 Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 2004. 109(10): p. 1267-71.
- 30 Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*, 1978. 95(5): p. 555-62.
- 31 Frost, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2004. 164(15): p. 1675-8.
- 32 Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*, 2004. 291(23): p. 2851-5.
- 33 Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Paré C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002. 23(6):477-82.
- 34 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology. [ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary]. *Rev Port Cardiol*, 2007. 26(4): p. 383-446.

- 35 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998. 98(10): p. 946-52.
- 36 Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):739-45. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8. 36
- 37 Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*, 1998. 158(3): p. 229-34.
- 38 Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-777.
- 39 Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15 (Suppl.A): 9-16.
- 40 Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62: 395-410.
- 41 Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.*, 2002.(54(2)): p. 230-46.
- 42 Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; 140:183-188.
- 43 Allessie MA, Kirchhof CJ, Konings KT. Unravelling the electrical mysteries of atrial fibrillation. *Eur Heart J*.1996; 17 Suppl C:2-9.
- 44 Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs. Atrial remodeling of a different sort. *Circulation*, 1999. 100:87-95.
- 45 Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659 – 666.
- 46 Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Sep;25(9):1352-6.
- 47 Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Nov;10(11):1525-33.

- 48 Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1600-6.
- 49 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954-68.
- 50 Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1588-95.
- 51 Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2968-74.
- 52 Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*. 1998 Jul;275(1 Pt 2):H301-21.
- 53 Lee KS, Marban E, Tsien RW. Inactivation of calcium channels in mammalian heart cells: joint dependence on membrane potential and intracellular calcium. *J Physiol*. 1985 Jul;364:395-411.
- 54 Goette A, Honeycutt C, Geller JC, Langberg JJ, Klein HU. Einfluss des atrialen Drucks auf elektrisches Remodeing bei Vorhofflimmern. *Herzschr Elektrophys* 1999 10:51-58.
- 55 Brundel BJ, van Gelder IC, Henning RH, Tuinenburg AE, Deelman LE, Tieleman RG, Grandjean JG, van Gilst WH, Crijns HJ. Gene expression of proteins influencing the calcium homeostasis in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1999 May;42(2):443-54.
- 56 Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Mar 23;109(11):1434-9. Epub 2004 Mar 15.
- 57 Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 1;34(5):1577-86.
- 58 Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3157-63.
- 59 Goette A, Arndt M, Röcken C, Staack T, Bechtloff R, Reinhold D, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H264-72.
- 60 Murachi T. Intracellular regulatory system involving calpain and calpastatin. *Biochem. Int.* 1989 Feb;18(2):263-94.

- 61 Di Lisa F, De Tullio R, Salamino F, Barbato R, Melloni E, Siliprandi N, Schiaffino S, Pontremoli S. Specific degradation of troponin T and I by mu-calpain and its modulation by substrate phosphorylation. *Biochem J.* 1995 May 15;308 (Pt 1):57-61.
- 62 Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jun;23(7):1535-40.
- 63 Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2001 Feb 6;103(5):691-8.
- 64 McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation.* 1998 Dec 15;98(24):2765-73.
- 65 Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res.* 1990 Apr;66(4):883-90.
- 66 Sugden PH, Clerk A. Regulation of the ERK subgroup of MAP kinase cascades through G protein-coupled receptors. *Cell Signal.* 1997 Aug;9(5):337-51.
- 67 Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res.* 1998 Dec 14-28;83(12):1182-91.
- 68 Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation.* 2001 Nov 20;104(21):2608-14.
- 69 Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999 Jul 6;100(1):87-95.
- 70 Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000 May;35(6):1669-77.
- 71 Goette A, Arndt M, Röcken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2000 Jun 13;101(23):2678-81.
- 72 Tuinenburg AE, Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Van Den Berg MP, De Kam PJ, Crijns HJ. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1998 May 15;81(10):1207-10.
- 73 Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, Meltendorf U, Geller JC, Klein HU. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2001 Oct 15;88(8):906-9, A8.

- 74 Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, Harada E, Nakayama M, Nakamura S, Ito T, Shimasaki Y, Saito Y, Nakao K. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):727.
- 75 Shinagawa K, Li D, Leung TK, Nattel S. Consequences of atrial tachycardia-induced remodeling depend on the preexisting atrial substrate. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):251-7.
- 76 Seeland U, Böhm M (2003) Cardiac remodelling in pressure overload hypertrophy. In: Lendeckel U, Hooper NM (eds): *Proteases in Biology and Disease*. New York, Kluwer Academic/Plenum, vol 1: *Proteases in tissue remodelling of lung and heart*, pp.127-137.
- 77 Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odim J, Laks H, Sen L. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):363-8. Epub 2004 Jan 19.
- 78 Black RA, White JM. ADAMs: focus on the protease domain. *Curr Opin Cell Biol*. 1998 Oct;10(5):654-9.
- 79 Goette A, Lendeckel U, Klein HU. [Molecular biology of the heart atrium. New insights into the pathophysiology of atrial fibrillation as well as its clinical implications]. *Z Kardiol*. 2004 Nov;93(11):864-77.
- 80 Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Köhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1999 Oct;44(1):121-31.
- 81 Ninio DM, Saint DA. The role of stretch-activated channels in atrial fibrillation and the impact of intracellular acidosis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008 Jun-Jul;97(2-3):401-16. Epub 2008 Feb 16.
- 82 Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990 Sep;82(3):792-7.
- 83 Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Mar;10(3):328-35.
- 84 Katritsis D, Ioannidis JP, Anagnostopoulos CE, Sarris GE, Giazitzoglou E, Korovesis S, Camm AJ. Identification and catheter ablation of extracardiac and intracardiac components of ligament of Marshall tissue for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Jul;12(7):750-8.
- 85 Yeh HI, Lai YJ, Lee SH, Lee YN, Ko YS, Chen SA, Severs NJ, Tsai CH. Heterogeneity of myocardial sleeve morphology and gap junctions in canine superior vena cava. *Circulation*. 2001 Dec 18;104(25):3152-7.

- 86 Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.
- 87 Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):572-6.
- 88 Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966 Sep;34(3):412-22.
- 89 Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2479-85.
- 90 Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 4;104(23):2849-54.
- 91 Shah DC, Haïssaguerre M, Jaïs P. Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation: PV foci ablation for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Aug;47 Suppl 3:352-6.
- 92 van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2002; 347(23): 1834–1840.
- 93 Hohnloser SH, Kuck KH and Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9244): 1789–1794.
- 94 Schwab JO, Lüderitz B., Atrial fibrillation: rate or rhythm control-individual patient management. *Z Kardiol*. 2005;94 Suppl 4: IV/49-52.
- 95 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5; 347(23):1825-33.
- 96 Cox, J.L., Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. 15(2): p. 250-62.
- 97 Cox, J.L., et al., Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. 110(2): p. 473-84.

- 98 Sie, H.T., et al., New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2003. 58(3): p. 501-9.
- 99 Markowitz, S., Ablation of atrial fibrillation: patient selection, technique, and outcome. *Curr Cardiol Rep.*, 2008. 10(5): p. 360-6.
- 100 Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 743–751.
- 101 Haïssaguerre M, J.P., Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J., Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 1996. 7(12): p. 1132-44.
- 102 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409–1417.
- 103 Packer DL, Keelan P, Munger TM, Breen JF, Asirvatham S, Peterson LA, Monahan KH, Hauser MF, Chandrasekaran K, Sinak LJ, Holmes DR Jr. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):546-54.
- 104 Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., et al. (2000). Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102, 2619–2628.
- 105 Lo LW et al., Mechanisms of recurrent atrial fibrillation: comparisons between segmental ostial versus circumferential pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18 (8): 803-7.
- 106 Fredersdorf S, Weber S, Jilek C, Heinicke N, Von Bary C, Jungbauer C et al. Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:1097-101.
- 107 Von Bary, Fredersdorf-Hahn S, Heinicke N, Jungbauer C, Schmid P, Riegger GA et al. Comparison of PV signal quality using a novel circular mapping and ablation catheter versus a standard circular mapping catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31:131-9.
- 108 Von Bary C, Weber S, Dornia C, Eissnert C, Fellner C, Latzin P et al. Evaluation of pulmonary vein stenosis after pulmonary vein isolation using a novel circular mapping and ablation catheter (PVAC). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:630-6.
- 109 Von Bary C, Dornia C, Kirchner G, Weber S, Fellner C, Nisenbaum D et al. Esophageal Tissue Injury Following Pulmonary Vein Isolation Using the PVAC: Assesment by Endoscopy and Magnetic Resonance Imaging. *Pacing Cin Electrophysiol* 2013; doi: 10.1111/pace.120085. [Epub ahead of print]

- 110 Von Bary C, Dornia C, Eissnert C, Nedios S, Roser M, Hamer OW et al. Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 34:181-8.
- 111 Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-75.
- 112 Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:1289-94.
- 113 Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, et al. Does left atrial volume and pulmonary Venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1005-10.
- 114 Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
- 115 Shin SH, Park MY, Oh WJ, et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:697-702.
- 116 Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:692-7.
- 117 Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:221-6.
- 118 Garrey. The nature of fibrillary contraction of the heart: it's relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914;33:397-414.
- 119 Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:816-61
- 120 Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005;112:2089–95.
- 121 Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S et al. Clinical Significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100–4.
- 122 Tsao, H., Wu, M., Huang, B., Lee, S., Lee, K., Tai, C., et al. (2005). Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: Insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16, 7–12.

- 123 Irene E. Hof, Brigitta K, Velthuis, Sevasti-Maria Chaldoupi et al. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. Cramer MJ, Meine M, Hauer RN, Loh P. *Europace* 2011;13:371-375.
- 124 Delgado V, Vidal B, Sitges M, Tamborero D, Mont L, Berruezo A et al. Fate of left atrial function as determined by real-time three-dimensional echocardiography study after radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101:1285–90.
- 125 Lemola K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Chugh A, Hall B et al. Effects of left atrial ablation of atrial fibrillation on size of the left atrium and pulmonary veins. *Heart Rhythm* 2004;1:576–81.
- 126 Marsan NA, Tops LF, Holman ER, Van de Veire NR, Zeppenfeld K, Boersma E et al. Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol* 2008;102:847–53.
- 127 Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van derWall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006;97:1220–2.
- 128 Vinodh Jeevanantham, MDa,*, William Ntim, MDa, Sankar D. Navaneethan, MDb, Sidharth Shah, MDa, Alex C. Johnson, MDa, Burr Hall, MDc, Abrar Shah, MDc, W. Gregory Hundley, MDa, James P. Daubert, MDd, and David Fitzgerald, MDa Meta-Analysis of the Effect of Radiofrequency Catheter Ablation on Left Atrial Size, Volumes and Function in Patients With Atrial Fibrillation *J Cardiol* 2010;105:1317–1326.
- 129 Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology* 2007;243:690–5.
- 130 Song BG, On YK, Jeon ES, Park JH, Choi JO, Lee SC et al. Ventricular reverse remodeling early after mitral valve repair for severe chronic mitral regurgitation with atrial fibrillation. *Cardiology* 2009; 114:132-41.
- 131 Heist EK, Chalhoub F, Barrett C, Danik S, Ruskin JN, Mansour M. Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110:545-51.
- 132 Kim SJ, Choisy SC, Barman P, Zhang H, Hancox JC, Jones SA et. Atrial remodeling and the substrate for atrial fibrillation in rat hearts with elevated afterload. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:761-9.
- 133 Yoshida K, Tada H, Ogata K, Sekiguchi Y, Inaba T, Ito Y et al. Electrogram organization predicts left atrial reverse remodeling after the restoration of sinus rhythm by catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9:1769-78.

- 134 Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 1994 Jun;23(7):1535-40.
- 135 Khaykin Y, Oosthuizen R, Zarnett L, Essebag V, Parkash R, Seabrook Cet et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011 Nov;22(11):1206-14. Clinical predictors of arrhythmia recurrences following pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation: predicting arrhythmia recurrence post-PVAI. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22:1206-14.
- 136 Wen Z, Zhang Z, Yu W, Fan Z, Du J, Lv B. Assessing the left atrial phasic volume and function with dual-source CT: comparison with 3T MRT. Int J Cardiovasc Imaging 2010; 26 Suppl 1:83-92.

Publikationsliste:

Fredersdorf S, Ucer E, Jungbauer C, Dornia C, Eglmeier J, Eissnert C, Hamer OW, Weber S, Arzt M, von Bary C.

Lone atrial fibrillation as a positive predictor of left atrial volume reduction following ablation of atrial fibrillation.

Europace. 2014 Jan;16(1):26-32. doi: 10.1093/europace/eut152. Epub 2013 Juni 5.

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. S. Fredersdorf-Hahn. Ich wurde von ihr während der gesamten Zeit, stets freundlich, geduldig und zuverlässig betreut. Bedanken will ich mich auch für die Freiheit, die sie mir während des gesamten Projektes gewährte. Ihr kompetenter Rat und ihre Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten sehr zugute. Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Christian von Bary bedanken, der zusammen mit Frau PD Dr. Fredersdorf dieses hochinteressante Thema ausgearbeitet hat. Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. Christian Dornia für die hervorragende Einführung in die Kunst des Planimetrierens und die wertvolle Unterstützung während des ganzen Arbeitens.

Für die unermüdliche und professionelle Einführung in die Materie der Teststatistik, danke ich Herrn Prof. Dr. Arzt ganz herzlich. Mit großem Engagement hat er jederzeit tatkräftig geholfen, spezielle Probleme der Statistik zu lösen.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben: Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und Großeltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Ganz besonderen Dank dafür, dass Sie immer das Beste für meine Schwester und mich tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben. Ebenso möchte ich mich bei meinem Freund Markus bedanken, der unentwegt zu mir gehalten hat. Danke für deine Ausdauer, Ruhe und Geduld, womit du mir stets zur Seite gestanden bist und mich immer wieder aufgemuntert hast.

